

**L'association clozapine avec un autre antipsychotique
dans le traitement de la schizophrénie hyper-résistante :
analyse des pratiques de prescription au travers d'une
étude observationnelle**

Antoine Barlatier

► **To cite this version:**

Antoine Barlatier. L'association clozapine avec un autre antipsychotique dans le traitement de la schizophrénie hyper-résistante : analyse des pratiques de prescription au travers d'une étude observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01081674

HAL Id: dumas-01081674

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081674>

Submitted on 10 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2014

Thèse n° 3052

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 septembre 2014 par

Antoine BARLATIER

Né le 9 décembre 1985 à Romans-sur-Isère (26)

**L'ASSOCIATION CLOZAPINE AVEC UN AUTRE
ANTIPSYCHOTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA
SCHIZOPHRENIE HYPER-RESISTANTE : ANALYSE
DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION AU TRAVERS
D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE**

Directeur de thèse

Madame le Professeur Hélène VERDOUX

Jury

**Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, Président
Madame le Docteur Marie TOURNIER, Juge
Monsieur le Docteur Nicolas LACOSTE, Juge
Monsieur le Docteur Alain DESAGE, Rapporteur**

Remerciements

A Sophie, pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour. Pour les merveilleux instants passés à tes côtés et ceux que l'avenir nous offrira.

A mes parents, mon frère et ma sœur, pour votre soutien sans faille tout au long de ces années.

A toute ma famille.

Aux lyonnais, David, JB, Sarah, Santos, Alice, Gronono, Carl, Ouziz, Boubal, Tinmar, Papy, Kefran, Seb, pour les innombrables bons moments passés ensemble depuis la P1. A notre amitié qui perdure.

A mes amis bordelais, ceux rencontrés pendant ce premier semestre inoubliable à Périgueux : Leilo, Ayo, Polo, Didier, Céline et Romain, Lionel et Geneviève, Daphné, Géraldine, Cécile, Marie et PO, Sarra, ainsi que mes deux coloc de compé' : Papaklotz et Vinvin. Et ceux rencontrés ensuite à Charles Perrens : Antoine, Laurie, Julie, Julian, Marie, Marie, Claire, Camille.

Aux équipes infirmières avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler : Charcot Cadillac, C4, Lescure 1 et Hesnard.

Aux médecins avec qui j'ai eu la chance de travailler et d'apprendre la psychiatrie. Merci aux Docteurs Christine Anceau, Marie-Laure Saint-Martin, Ollivier Véron, Laurence Mériglier, Julie Poly, Mathilde Nebout, Gontran Theillay, Fabien Gorse, Michel Cazenave, François Bridier, Mathieu Bourdil, Marion Lenoir, Amélie Jutant, Marie Salvetti, Caroline Maury.

Au rapporteur

Monsieur le Docteur Alain DESAGE

Docteur en Médecine, Psychiatre,
Praticien Hospitalier,
Pôle de Psychiatrie Adulte, 3,4,7,
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je te remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Travailler à tes cotés fut un grand plaisir et un véritable enrichissement. J'espère que tu trouveras dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de ma plus grande estime.

Aux membres du jury

Madame le Docteur Marie TOURNIER

Docteur en Médecine, Psychiatre,
Maître de Conférences des Universités,
Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte,
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je suis honoré de te compter parmi les membres de mon jury. Soit assurée de mon respect le plus sincère et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Nicolas LACOSTE

Docteur en Médecine, Psychiatre,
Praticien Hospitalier,
Pôle de Psychiatrie Adulte, Bordeaux Santé Mentale,
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai la chance de travailler actuellement dans ton service et ainsi de profiter de ton sens clinique et de tes qualités humaines. Je tiens à t'exprimer mon profond respect.

Au directeur de thèse

Madame le Professeur Hélène VERDOUX

Professeur de Psychiatrie,

Praticien hospitalier,

Docteur en épidémiologie,

Chef de Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous remercie de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail. J'espère avoir été à la hauteur de vos espérances. Votre savoir, vos conseils ainsi que votre disponibilité ont permis la réalisation de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et le témoignage de ma gratitude.

Au président du jury

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD

Professeur de Pédopsychiatrie,
Praticien Hospitalier,
Chef de Pôle Universitaire de Pédopsychiatrie,
Coordonnateur du D.E.S. de Psychiatrie,
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Table des matières

Introduction.....	11
Partie 1 : Revue de la littérature	12
1 – La clozapine.....	12
1.1 – Historique	12
1.2 – Pharmacologie	13
1.2.1 – Structure chimique.....	13
1.2.2 – Pharmacocinétique.....	13
1.2.2.1 – Absorption.....	13
1.2.2.2 – Distribution	14
1.2.2.3 – Métabolisme.....	14
1.2.2.4 – Elimination	14
1.2.3 – Particularités psychopharmacologiques.....	14
2 – La schizophrénie résistante	16
2.1 – Historique	16
2.2 – Les critères de Kane	16
2.3 – Définitions dimensionnelles	18
2.4 – Evolution de la définition de la schizophrénie résistante	18
2.5 – Définitions actuelles	19
2.6 – Prévalence	20
2.7 – Etablir la résistance au traitement.....	21
2.7.1 – Validité de l'échec d'un premier traitement antipsychotique	21
2.7.1.1– Diagnostic	21
2.7.1.2 – Comorbidités.....	21
2.7.1.3 – Observance.....	21
2.7.1.4 – Posologie	22
2.7.1.5 – Concentration plasmatique	22
2.7.1.6 – Durée de traitement	23
2.7.1.7 – Effets secondaires indésirables	23
2.7.2 – Stratégies après l'échec confirmé d'un premier traitement antipsychotique ...	23
2.7.2.1 – Augmentation de la posologie	23
2.7.2.2 – Changement d'antipsychotique	24
2.8 – Traitement de la schizophrénie résistante	24

2.8.1 – Supériorité de la clozapine	24
2.8.2 – Autres antipsychotiques	25
3 – La résistance à la clozapine	26
3.1 – Introduction	26
3.2 – Utilisation optimale de la clozapine	26
3.2.1 – Taux plasmatique de clozapine	26
3.2.1.1 – Variation interindividuelle de la relation dose-concentration	26
3.2.1.2 – Métabolisme.....	26
3.2.1.3 – Intervalle thérapeutique	27
3.2.1.4 – Modalités du dosage.....	27
3.2.2 – Administration de clozapine	28
3.2.2.1 – Posologie	28
3.2.2.2 – Titration.....	28
3.2.2.3 – Durée du traitement	28
3.2.2.4 – Molécules génériques	29
3.2.3 – Gestion des effets secondaires indésirables	29
3.2.3.1 – Effets secondaires dose dépendant	29
3.2.3.2 – Traitements associés aggravant les effets secondaires	30
3.2.3.3 – Propriétés anticholinergiques	30
3.2.3.4 – Traitements associés réduisant les effets secondaires	30
3.3 – Stratégies thérapeutiques en cas de résistance avérée à la clozapine	31
3.3.1 – Association clozapine avec un autre antipsychotique	31
3.3.1.1 – Association clozapine avec risperidone	41
3.3.1.2 – Association clozapine avec aripiprazole	41
3.3.1.3 – Association clozapine avec amisulpride	42
3.3.1.4 – Association clozapine avec sulpiride	42
3.3.1.5 – Association clozapine avec haloperidol	43
3.3.1.6 – Association clozapine avec olanzapine	43
3.3.1.7 – Association clozapine avec pimozide	43
3.3.1.8 – Association clozapine avec sertindole	43
3.3.1.9 – Rationnel pharmacologique	44
3.3.2 – Autres associations avec la clozapine.....	44
3.3.2.1 – Association clozapine avec un thymorégulateurs	44
3.3.2.2 – Association clozapine avec un antidépresseur	47
3.3.2.3 – Association clozapine avec d’autres classes thérapeutiques	48
3.3.2.4 – Association clozapine avec l’électroconvulsivothérapie (ECT).....	50

Partie 2 : Etude personnelle	51
1 – Objectifs de l'étude	51
2 – Matériel et méthode.....	51
2.1 – Schéma de l'étude	51
2.2 – Population	51
2.3 – Outils d'évaluation.....	51
2.3.1 – Identification des patients	51
2.3.2 – Modalités de recueil des données	52
2.3.3 – Données recueillies	52
2.3.3.1 – Recueil des renseignements sociodémographiques	52
2.3.3.2 – Recueil de l'histoire de la maladie psychiatrique	52
2.3.3.3 – Recueil de l'histoire du traitement.....	52
2.3.4 – Traitement des données et analyse statistique	54
3 – Résultats	54
3.1 – Population étudiée	54
3.1.1 – Caractéristiques socio-démographiques	54
3.1.2 – Histoire de la maladie psychiatrique.....	56
3.1.2.1 – Antécédents psychiatriques	56
3.1.2.2 – Antécédents d'hospitalisations	56
3.2 – Histoire du traitement.....	58
3.2.1 – Période 1 : de la première prescription d'antipsychotique jusqu'à l'introduction de clozapine	58
3.2.1.1 – Antipsychotiques.....	59
3.2.1.2 – Autres traitements psychotropes	60
3.2.1.3 – Electroconvulsivothérapie	61
3.2.2 – Période 2 : de l'introduction de clozapine seule jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association	61
3.2.2.1 – Clozapine	61
3.2.2.2 – Antipsychotiques sédatifs	61
3.2.2.3 – Thymorégulateurs	62
3.2.2.4 – Antidépresseurs	62
3.2.2.5 – Benzodiazépines	63
3.2.2.6 – Electroconvulsivothérapie	63
3.2.2.7 – Effets secondaires indésirables	64
3.2.3 – Période 3 : de la prescription actuelle de bithérapie clozapine - antipsychotique jusqu'au moment du recueil de données.....	64

3.2.3.1 – Bithérapie clozapine – antipsychotique	64
3.2.3.2 – Antipsychotiques sédatifs	66
3.2.3.3 – Thymorégulateurs	66
3.2.3.4 – Antidépresseurs	67
3.2.3.5 – Benzodiazépines	67
3.2.3.6 – Electroconvulsivothérapie	68
3.2.3.7 – Effets secondaires indésirables	68
4 – Discussion	69
4.1 – Synthèse des principaux résultats	69
4.1.1 – Population étudiée	69
4.1.2 – Histoire du traitement	69
4.1.2.1 – Période 1 : de la première prescription d'antipsychotique jusqu'à l'introduction de clozapine.....	69
4.1.2.2 – Période 2 : de l'introduction de clozapine seule jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association.....	70
4.1.2.3 – Période 3 : de la prescription actuelle de bithérapie clozapine - antipsychotique jusqu'au moment du recueil de données	70
4.1.3 – Evolution du nombre moyen annuel d'hospitalisation	70
4.2 – Limites de l'étude	71
4.3 – Interprétation des résultats	71
Conclusion	77
Annexe.....	78
Bibliographie.....	85
Serment d'Hippocrate	97

Introduction

Bien que les antipsychotiques soient efficaces dans le traitement de la majorité des patients souffrant de schizophrénie, 20 à 30% d'entre eux ne bénéficient que d'une réponse partielle voire inexistante (Conley et al, 2001). Ces patients sont souvent très symptomatiques, ont une importante réduction de la qualité de vie et nécessitent de longues périodes d'hospitalisation. L'étude de Kane et ses collaborateurs (Kane et al, 1988) a montré une efficacité supérieure de la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques pour ce sous-groupe de patients résistant au traitement. Jusqu'à présent, ce résultat a constamment été répliqué. Pourtant, pour 40 à 70 % de ces patients présentant une schizophrénie résistante, la réponse à un traitement adéquat par clozapine est incomplète (Meltzer et al, 1990 ; Liebermann et al, 1994 ; Chakos et al, 2001). A ce jour, les recommandations internationales ne proposent pas de stratégies précises en ce qui concerne le traitement pharmacologique des patients souffrant de schizophrénie résistante à la clozapine. Cependant en pratique clinique, différentes stratégies pharmacologiques sont utilisées, principalement représentées par la combinaison de deux antipsychotiques différents ou par l'association d'un antipsychotique à un autre psychotrope. Parmi ces stratégies, l'association de clozapine avec un autre antipsychotique est l'une des plus fréquemment utilisée et des plus étudiée.

Ce travail de thèse sur la bithérapie clozapine-antipsychotique se présente en deux parties : une revue de la littérature, puis une étude personnelle.

Dans un premier temps nous aborderons l'histoire singulière de la clozapine pour ensuite évoquer ses particularités pharmacologiques afin d'analyser le profil unique de cet antipsychotique. Puis nous étudierons la notion de schizophrénie résistante, de l'apparition du concept jusqu'aux définitions actuelles. Ensuite nous verrons comment établir le diagnostic de schizophrénie résistante ainsi que son traitement. Nous poursuivrons avec l'étude de l'optimisation du traitement par clozapine nécessaire avant d'évoquer la résistance à ce traitement. Enfin nous examinerons les différentes stratégies d'associations de traitement avec la clozapine dans la schizophrénie hyper-résistante, en nous intéressant plus particulièrement à la bithérapie clozapine-antipsychotique.

Dans un second temps nous présenterons une étude descriptive observationnelle ayant pour objectif principal d'analyser les pratiques de prescriptions pour des patients bénéficiant d'une association clozapine avec un autre antipsychotique dans le pôle universitaire de psychiatrie adulte du centre hospitalier Charles Perrens. L'objectif secondaire est de mesurer les conséquences de cette association sur le plan de la tolérance et en terme d'hospitalisation.

Partie 1 : Revue de la littérature

1 – La clozapine

1.1 – Historique

La clozapine fut synthétisée par Münzicker en 1959 suite à des travaux sur les propriétés antidépressives de dérivés tricycliques (Hippius, 1999). Alors qu'un effet de nature antidépressive était attendu, les premières expérimentations de la clozapine ont mis en évidence un effet antipsychotique indéniable, associé à l'absence d'effets secondaires extrapyramidaux. Depuis la découverte des neuroleptiques au début des années 1950, l'hypothèse d'un lien indissociable entre effets antipsychotiques et effets extrapyramidaux était prédominante. Ce qui explique en grande partie le relatif manque d'intérêt pour cette molécule pendant plusieurs années.

Au début des années 1970, la clozapine fut à nouveau expérimentée et son profil d'action atypique a été établi sur la base d'une efficacité antipsychotique puissante associée à une absence d'effets secondaires extrapyramidaux. C'est donc à cette époque qu'apparaît la notion d'antipsychotique atypique.

L'engouement pour la clozapine s'est poursuivi surtout dans les pays scandinaves et germaniques où plusieurs études ont montré sa supériorité par rapport à la chlorpromazine ou à l'haloperidol. Mais la survenue en Finlande de 16 cas d'agranulocytose, dont 8 mortelles, sur 2206 patients traités par clozapine a entraîné l'arrêt de l'utilisation de cette molécule en 1975.

Alors qu'en Europe la clozapine était considérée comme dénuée d'avenir, des recherches se sont poursuivies aux Etats-Unis et ont abouties à la redécouverte de la clozapine par l'intermédiaire des travaux de Kane et de ses collaborateurs (Kane et al, 1988).

Cette étude randomisée en double aveugle, qui sera détaillée dans le chapitre « Résistance à la clozapine », a établi la supériorité de la clozapine par rapport à la chlorpromazine et a énoncé les premiers critères de résistance à la clozapine. Les résultats de cette étude ont abouti à une autorisation de la FDA (Food and Drug Administration) en 1990 aux Etats-Unis et à une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en 1991 en France, pour des patients strictement définis (critères de résistance au traitement) et sous surveillance hématologique étroite.

La clozapine reste à ce jour le traitement de référence de la schizophrénie résistante.

1.2 – Pharmacologie

La découverte de la clozapine a été la première véritable avancée dans le traitement de la schizophrénie depuis la découverte de la chlorpromazine au début des années 1950. Malgré plus de 30 ans d'étude, les mécanismes pharmacologiques précis expliquant l'efficacité unique de la clozapine demeurent mal connus.

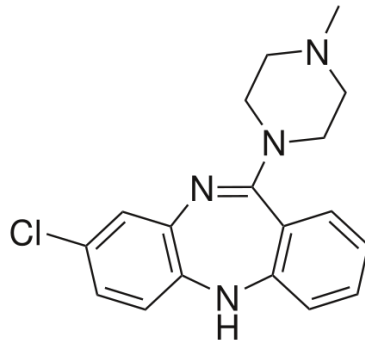
1.2.1 – Structure chimique

La clozapine est un antipsychotique atypique appartenant à la famille des dibenzodiazépines. Cette classe a une structure tricyclique, deux cycles benzéniques accolés à un noyau heptagonal, l'azépine.

Sa formule selon la nomenclature internationale est : 8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl) 5-hydroxy-dibenzo(1,4)-diazépine

Sa formule brute est : C₁₈H₁₉N₄Cl

Sa structure chimique est :



Cette structure est proche d'autres antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine, la loxapine ou la quetiapine.

1.2.2 – Pharmacocinétique

1.2.2.1 – Absorption

Le taux d'absorption de la clozapine administré par voie orale varie de 90 à 95 %. La vitesse et le taux d'absorption sont indépendants de la prise alimentaire. La clozapine a un effet de premier passage hépatique modéré, de sorte que sa biodisponibilité absolue se situe entre 50 et 60 %. Du fait de sa grande stabilité, les comprimés peuvent être écrasés afin d'obtenir une suspension buvable, sans conséquence sur les propriétés de la clozapine.

1.2.2.2 – Distribution

A l'équilibre, en cas de prise biquotidienne, le pic des concentrations sanguines est atteint en moyenne en 2 heures (entre 0,4 et 4,2 heures) et le volume de distribution est de 1,6 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %.

1.2.2.3 – Métabolisme

Le métabolisme de la clozapine s'effectue essentiellement au niveau hépatique, où elle presque entièrement métabolisée. Le principal métabolite actif de la clozapine est la N-desmethylclozapine (ou norclozapine). Son activité pharmacologique ressemble à celle de la clozapine, mais est plus faible et de plus courte durée (Heusler et al, 2011).

1.2.2.4 – Elimination

L'élimination de la clozapine est biphasique, sa demi-vie moyenne d'élimination est de 12 heures (entre 6 et 26 heures). Après une prise unique de 75 mg, la demi-vie moyenne d'élimination est de 8 heures, elle passe à 14 heures lorsque l'état d'équilibre est atteint par l'administration quotidienne de 75 mg pendant au moins 7 jours. On ne trouve que des traces de médicament inchangé dans les urines et les selles, environ 50 % de la dose administrée étant excrétée sous la forme de métabolites dans les urines et 30 % dans les selles.

1.2.3 – Particularités psychopharmacologiques

Les mécanismes précis responsables de l'efficacité clinique supérieure de la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques sont encore incertains.

La clozapine est un faible antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2, avec une activité de liaison à une variété d'autres récepteurs, incluant d'autres sous-types de récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques (en particulier 5-HT2A), muscariniques, adrénergiques et histaminergiques. La clozapine est donc un ligand à large spectre et l'activité de son principal métabolite, la norclozapine, rend le mode d'action de la clozapine encore plus complexe. Ce qui explique les nombreuses controverses actuelles concernant le profil et l'efficacité unique de la clozapine (Fakra et al, 2012).

Certains auteurs font l'hypothèse que l'efficacité de la clozapine pourrait découler d'une activité de l'un de ces sites. Des composés sélectifs pour un seul sous-type de récepteur ont été développés mais n'ont pas montré d'efficacité comme agents antipsychotiques. Par exemple, dans une étude contrôlée versus placebo (Truffinet et al,

1999), incluant 97 patients souffrant de schizophrénie, les auteurs ont montré que la fananserine, un puissant antagoniste des récepteurs D4 et 5-HT_{2A}, n'était pas supérieure au placebo sur les scores de la PANSS et de la BPRS. Cette étude permet de rejeter l'hypothèse que la spécificité de l'efficacité de la clozapine serait en lien avec sa forte affinité pour les récepteurs D4 et 5-HT_{2A}.

D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer l'efficacité thérapeutique de la clozapine : son ratio d'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A}/D₂, le plus élevé parmi les antipsychotiques (Meltzer et al, 2003) ; sa faible liaison pour le récepteur D₂ entraînant un blocage intermittent de D₂ (Kapur et al, 2001) ; ou encore la sélectivité régionale de sa liaison aux récepteurs D₂ favorisant les zones extra striatales du cerveau (Stone et al, 2006).

Plus récemment, des auteurs ont suggéré que le fait que la clozapine agissait sur de nombreux récepteurs lui conférerait son efficacité sur les multiples aspects des symptômes de la schizophrénie (Grunder et al, 2009).

Étant donné que la clozapine est à la fois l'antipsychotique atypique le plus efficace tout en ayant les effets secondaires métaboliques parmi les plus sévères, des auteurs ont émis l'hypothèse que l'efficacité thérapeutique de la clozapine pourrait être liée à une interaction avec la voie de signalisation de l'insuline dans le cerveau (Girgis et al, 2008)

Ainsi, la compréhension des mécanismes impliqués dans le profil d'efficacité clinique de la clozapine reste un domaine de recherche toujours actif.

2 – La schizophrénie résistante

2.1 – Historique

La notion de résistance est abordée bien avant l'apparition des neuroleptiques. Un cas de résistance à l'insuline dans le traitement d'une patiente de 18 ans souffrant de schizophrénie est décrit dès 1938 (Bardenat et Sutter, 1938). Le développement des neuroleptiques en 1952 va permettre de modifier le traitement de la schizophrénie et donc la notion de résistance. Cette découverte a conduit à une amélioration de l'état de santé de nombreux patients mais pour certains aucune modification ne sera constatée. Certains auteurs vont souligner la nécessité de disposer d'agents anti-hallucinatoires plus puissants que l'halopéridol (Deniker et Ginestet, 1973). Quatre années plus tard, d'autres auteurs développeront la notion de résistance thérapeutique (Lêo et Zarifian, 1977). L'hypothèse d'un sous-groupe de personnes souffrant de schizophrénie ne tirant aucun bénéfice des neuroleptiques va ensuite être émise (Davis, 1980). La même année, la moins bonne réponse au traitement sera proposé comme une caractéristique du sous-groupe de schizophrénie de type I (déficiente), par opposition aux schizophrénies de type II productives (Crow, 1980).

2.2 – Les critères de Kane

Dans l'étude qui a permis la réintroduction de la clozapine (Kane et al, 1988), les principaux critères de résistance sont élaborés. Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, a comparée l'efficacité de la clozapine par rapport à celle de la chlorpromazine. Seize centres ont participé à l'étude, totalisant 319 patients souffrant de schizophrénie selon les critères du DSM-III.

Dans cette étude, pour sélectionner les patients souffrant de schizophrénie résistante, Kane et ses collaborateurs ont établis les critères suivants :

- un score supérieur ou égal à 4 à au moins deux des quatre symptômes positifs de la BPRS: désorganisation conceptuelle, méfiance, hallucinations, pensées inhabituelles
- un score de gravité au minimum modérément sévère évalué par un score BPRS (18 items) supérieur ou égal à 45 et un score à la Clinical Global Impression (CGI) supérieur ou égal à 4.
- absence de bon fonctionnement social et/ou professionnel pendant les 5 dernières années.

- absence d'amélioration symptomatique significative, se traduisant par une baisse du score à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) de 20%, au cours des 5 dernières années, malgré trois périodes de traitement, d'une durée minimum 6 semaines, par des antipsychotiques de deux classes différentes à une dose équivalente ou supérieure à 1000 mg/j de chlorpromazine.
- un essai d'haloperidol sans amélioration après 6 semaines de traitement à une posologie moyenne de 60 mg/j.

Ces critères sont confirmés ou exclus sur la base de trois dimensions. Tout d'abord une dimension historique : absence totale ou partielle de la réponse aux traitements précédents. Ensuite une dimension actuelle : niveau de gravité psychopathologique selon les scores BPRS et CGI. Et enfin une dimension de vérification : une amélioration insuffisante doit être observée avec le traitement actuel en ce qui concerne les niveaux psychopathologiques antérieurs. Il doit être pris en compte que la définition de Kane est dichotomique, ce qui facilite le traitement de l'information. Mais cela se fait au détriment de l'analyse des changements d'expression de la psychopathologie, de l'adaptation de l'individu à la maladie et de son fonctionnement social.

Cette étude comporte quatre phases. Tout d'abord une première phase d'inclusion de 2 semaines au cours de laquelle les 319 patients reçoivent un placebo, 14 patients vont sortir de l'essai. Puis une deuxième phase de 6 semaines où 305 patients sont traités par de l'haloperidol (en moyenne 60 mg/j), afin de confirmer l'absence de réponse thérapeutique. Lors de cette phase 5 patients vont répondre au traitement, 52 patients ne vont pas terminer cette phase, dont 22 pour une mauvaise tolérance de l'haloperidol mais ils vont poursuivre l'étude car ils réunissaient tous les critères rétrospectifs de la résistance au traitement. Les autres raisons de sortie de l'essai étaient : des pathologies non liées à l'haloperidol, un manque de coopération, un non respect du protocole, une exacerbation des symptômes et d'autres causes comme une mauvaise tolérance cardiaque. Ensuite une troisième phase d'une semaine de placebo. Et enfin une quatrième phase de 6 semaines consistant à comparer de façon randomisée, en double aveugle, chez les 268 patients restant, l'action de la clozapine et de la chlorpromazine. Un groupe de 126 patients reçoivent de la clozapine (de 600 mg/j en moyenne) et un autre groupe de 142 patients reçoivent de la chlorpromazine (1200 mg/jour en moyenne). De la benztropine est ajouté au groupe chlorpromazine afin d'obtenir de meilleures conditions d'étude en double aveugle, la clozapine étant beaucoup mieux tolérée sur le plan des effets secondaires extrapyramidaux que la chlorpromazine. Ensuite les patients sont évalués toutes les semaines par la BPRS ainsi que par la CGI et de façon régulière par la Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE).

Selon les critères définissant la réponse (baisse du score BPRS de 20%), 30% des patients recevant de la clozapine vont s'améliorer contre 4% pour la chlorpromazine. L'amélioration clinique était plus importante pour le groupe clozapine en ce qui concerne les échelles BPRS et CGI. En 6 semaines le score BPRS qui était en moyenne de 61 dans les deux groupes passe en moyenne à 45 dans le groupe clozapine et à 56 dans le groupe chlorpromazine. Cette amélioration était significativement plus importante aussi bien pour les signes positifs que pour les signes négatifs évalués par la BPRS. L'évaluation par la NOSIE était aussi en faveur de la clozapine.

2.3 – Définitions dimensionnelles

Certains auteurs ont proposé une approche unidimensionnelle basée sur la réduction globale des symptômes (Csernansky et al, 1983), d'autres une approche bidimensionnelle, en tenant compte de l'adaptation sociale ainsi que de la réduction des symptômes (May et Dencker, 1988). Ils proposent une échelle sur 7 niveaux (l'échelle de May et Dencker) s'inspirant des échelles BPRS, CGI, et d'une échelle de fonctionnement social (Living Skill Survey). D'autres encore considèrent la schizophrénie résistante à l'extrémité d'un spectre de réponse aux antipsychotiques plutôt comme une catégorie et proposent une approche multidimensionnelle incluant la psychopathologie, l'incapacité fonctionnelle, le comportement (Brenner et al, 1990 ; Brenner et al, 1995).

2.4 – Evolution de la définition de la schizophrénie résistante

Sur la base de nouvelles études, la FDA va reprendre la définition de Kane en modifiant notamment le quatrième critère cité précédemment (absence d'amélioration symptomatique significative, se traduisant par une baisse du score BPRS de 20%, au cours des 5 dernières années, malgré trois périodes de traitement, d'une durée minimum 6 semaines, par des antipsychotiques de deux classes différentes à une dose équivalente ou supérieure à 1000 mg/j de chlorpromazine).

En effet les patients qui ne répondent pas favorablement à deux antipsychotiques ont moins de 7% de chance de répondre favorablement à un troisième antipsychotique (Kinon et al, 1992). Ainsi deux échecs d'essais d'antipsychotiques (au lieu de trois) sont généralement acceptés comme critère de résistance (Barnes et al, 1996). De plus il est reconnu qu'une période de 4 à 6 semaines (au lieu de 6 semaines strictes) est suffisante pour évaluer l'efficacité d'un antipsychotique (Kane et al, 1993). Enfin des doses supérieures ou égales à 400mg/j de chlorpromazine (au lieu de 1000mg/j) sont suffisantes pour bloquer 80 à 90% des récepteurs dopaminergiques (Farde et al, 1992).

2.5 – Définitions actuelles

À l'heure actuelle, une définition uniforme de la schizophrénie résistante n'est pas disponible. Dans une revue de la littérature (Suzuki et al, 2011) les auteurs ont évalué les critères qui ont été appliqués dans 33 études, parues entre 1988 et 2011, pour définir la résistance au traitement. Dans ces études la schizophrénie résistante a été définie principalement par l'échec d'un à 3 essais d'antipsychotiques, d'une durée de 4 à 6 semaines, à des doses quotidiennes équivalentes à 400-1000 mg de chlorpromazine. La réponse au traitement a été définie par un changement relatif dans les échelles d'évaluation de psychopathologie, le plus souvent au moins 20% de diminution de la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) mais aussi sur des critères absolus comme un score inférieur ou égal à 35 à l'échelle BPRS ou un score inférieur ou égal à 3 à l'échelle CGI. Le fonctionnement social n'a pas été un critère de jugement principal et d'autres domaines importants tels que les troubles cognitifs n'ont pas été incorporés dans les définitions de la schizophrénie résistante.

Les recommandations internationales récentes exigent toutes l'échec d'au moins deux essais d'antipsychotiques différents, à dose suffisante, avant d'établir la résistance au traitement. La plupart définissent la durée minimum d'un essai d'antipsychotique (entre 2 et 8 semaines) et précisent que parmi les deux essais d'antipsychotiques, au moins un doit être réalisé avec un antipsychotique de deuxième génération. Le tableau 1 résume les principales recommandations.

En 2004, American Psychiatric Association (APA) (Lehman et al, 2004) définit la résistance au traitement comme peu ou pas de réponse symptomatique à plusieurs (au moins deux) essais d'antipsychotiques d'une durée suffisante (au moins 6 semaines) et à dose suffisante.

En 2007, The Texas Medication Algorithm Project (TMAP), (Moore et al, 2007) recommande deux essais d'autres antipsychotiques qui devrait précéder l'introduction de la clozapine, avec un antipsychotique de seconde génération en première ligne.

En 2007 la Haute Autorité de Santé (HAS) définit la résistance au traitement comme « l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante »

En 2010, la Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) (Buchanan et al, 2010) spécifie que la clozapine doit être proposée aux personnes atteintes de schizophrénie qui continuent d'éprouver des symptômes positifs persistants et cliniquement significatives après deux essais adéquats d'autres antipsychotiques. Un essai de la clozapine devrait durer au moins 8 semaines à une dose de 300 à 800 mg / jour.

En 2012, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Hasan et al, 2012) caractérise la schizophrénie résistante au traitement comme une situation dans laquelle une amélioration significative de la psychopathologie et/ou d'autres symptômes cibles n'a pas été démontrée malgré un traitement avec deux antipsychotiques différents d'au moins deux classes chimiques différentes (au moins un doit être un antipsychotique de deuxième génération) au cours des cinq années précédentes aux doses recommandées d'antipsychotiques pour une période de traitement d'au moins 2-8 semaines par médicament.

Tableau 1 : Synthèse des recommandations définissant la schizophrénie résistante

Recommandations (années)	Nombre d'essai	Durée d'un essai	Antipsychotique de deuxième génération
APA (2004)	2	≥ 6 semaines	
TMAP (2007)	2		oui, en première ligne
HAS (2007)	2		oui
PORT (2010)	2	≥ 8 semaines	
WFSBP (2012)	2	≥ 2 à 8 semaines	oui

2.6 – Prévalence

De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que de 20 à 30% des patients souffrant de schizophrénie sont résistants au traitement (Conley et al, 2001). Cependant dans la littérature, on retrouve d'importants écarts pour la prévalence de la schizophrénie résistante. Cela s'explique par la grande variation des critères d'inclusions et des critères de résistance au traitement utilisés dans les études. En appliquant les critères de la FDA, des auteurs (Juarez-Reyes et al, 1995) ont sélectionné 293 patients souffrant de schizophrénie et ayant bénéficié sans succès 2 essais d'une durée de 4 semaines à la dose minimale de 600 mg/j

de chlorpromazine ou équivalent. Ils retrouvaient une prévalence de 42,9% de patients résistants. Les mêmes auteurs appliquant les critères de Kane retrouvaient une prévalence de 12,9%.

2.7 – Etablir la résistance au traitement

Dans une revue de la littérature (Dold et al, 2014), les auteurs exposent un algorithme de traitement de la schizophrénie résistante, en s'inspirant des recommandations de l'APA de 2004 et de la PORT de 2010.

2.7.1 – Validité de l'échec d'un premier traitement antipsychotique

Avant de confirmer la résistance à un traitement antipsychotique, la pseudo résistance à ce traitement doit être exclue.

2.7.1.1– Diagnostic

Le diagnostic de schizophrénie doit être réévalué. Les troubles de la personnalité sévères ainsi que les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, dans leurs phases aiguës, sont parfois difficile à distinguer de la schizophrénie.

2.7.1.2 – Comorbidités

Les comorbidités telles que les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les pathologies addictives doivent être prises en compte car elles peuvent contribuer à la résistance au traitement.

2.7.1.3 – Observance

La mauvaise observance est considérée comme une raison majeure de la résistance au traitement antipsychotique. Il a été considéré que plus de la moitié des patients souffrant de schizophrénie ou de troubles schizo-affectif ne prennent pas correctement le traitement prescrit (Goff et al, 2010).

2.7.1.4 – Posologie

Dans l'étude qui a permis la réintroduction de la clozapine (Kane et al, 1988), les auteurs utilisaient pour les critères de schizophrénie résistante une posologie minimum de 1000 mg/jour d'équivalent chlorpromazine. Ensuite, des études utilisant la technique de tomographie par émission de positons, ont montré qu'une posologie de 400 mg/jour de chlorpromazine bloquait 80 à 90% des récepteurs D2 dopaminergique, sachant qu'un taux de 60 à 80% d'occupation de ces récepteurs est suffisant pour obtenir une réponse au traitement (Farde et al, 1992). Il a été rapporté que des doses plus élevées ne produisaient aucun bénéfice thérapeutique direct, même chez les patients non répondeurs au traitement (Kinon et al, 1993). Actuellement la plupart des auteurs estiment que des doses comprises entre 400 et 600 mg/jour d'équivalent chlorpromazine sont suffisantes (Dixon et al, 1995 ; Barnes et al, 1996 ; Conley,et al, 2001).

2.7.1.5 – Concentration plasmatique

Actuellement, il n'existe aucune donnée démontrant une relation claire entre la concentration de médicament dans le sang et la réponse clinique au traitement antipsychotique. Pourtant, en pratique clinique, la prise en compte de la concentration plasmatique peut s'avérer utile en cas d'inefficacité ou d'apparition d'effets secondaires graves à faible posologie.

Des anomalies de métabolisation peuvent être identifiées comme raison de l'échec du traitement. Les polymorphismes dans le système enzymatique du cytochrome P450, qui est responsable de la métabolisation de la majorité des médicaments psychotropes, peuvent être détectés. D'une part, l'activité accrue de l'enzyme peut entraîner une métabolisation accélérée des médicaments («métaboliseurs ultrarapides», environ 1% de la population), et donc engendrer une inefficacité thérapeutique à des posologies standards. D'autre part, l'activité enzymatique réduite peut entraîner une métabolisation lente («métaboliseurs faibles», environ 5% de la population). Les composés peuvent donc s'accumuler, même à des doses très faibles et, dans certains cas, les niveaux de concentration toxiques peuvent être atteints.

Les interactions médicamenteuses peuvent aussi être identifiées comme raison de l'échec du traitement. Par exemple l'interaction entre le tabac et des antipsychotiques telles que la clozapine et l'olanzapine qui sont métabolisés principalement par le cytochrome P450 1A2. Le fait que le tabac soit un inducteur du cytochrome P450 1A2, a pour conséquence l'augmentation de l'élimination de ces composés. Par conséquent, une augmentation de la dose peut être nécessaire pour atteindre une efficacité thérapeutique (Lowe et al, 2010).

2.7.1.6 – Durée de traitement

Comme décrit précédemment, les recommandations internationales établissent un minimum de 2 à 8 semaines de traitements antipsychotiques avant de conclure à une réponse insuffisante et d'envisager un autre traitement. Ce délai d'action tardif des antipsychotiques est de plus en plus remis en question. Certains auteurs ont réalisé des études montrant que la réduction de la plupart des symptômes peut être observée dès la première semaine de traitement (Agid et al, 2003). En cas d'absence d'amélioration des symptômes dans les 2 premières semaines de traitement à dose adéquate, il peut être prévu une absence de réponse à long terme (Leucht et al, 2007). D'autres auteurs suggèrent même que l'effet significatif d'un antipsychotique peut être observé dans les 24 premières heures après son introduction (Kapur et al, 2007).

2.7.1.7 – Effets secondaires indésirables

Les effets secondaires des antipsychotiques peuvent masquer la réponse au traitement. Par exemple un syndrome extrapyramidal peut se confondre avec des symptômes négatifs ou encore une akathisie peut être interprétée comme une agitation.

2.7.2 – Stratégies après l'échec confirmé d'un premier traitement antipsychotique

Après l'échec d'un premier traitement antipsychotique, les deux stratégies les plus souvent utilisées en pratique clinique sont l'augmentation de la posologie et le changement d'antipsychotique.

2.7.2.1 – Augmentation de la posologie

Les recommandations internationales (Lehman et al, 2004 ; Buchanan et al, 2010 ; Hasan et al, 2012) précisent que l'augmentation de la posologie d'un traitement antipsychotique jusqu'à l'obtention de doses très élevées ne peut être une option générale pour le traitement de la schizophrénie résistante. En ce qui concerne les antipsychotiques de première génération, une posologie quotidienne de plus de 800-1000 mg d'équivalent chlorpromazine n'améliore pas l'efficacité mais est associée à une fréquence accrue des effets secondaires indésirables (Davis et al, 2004). A l'échelle individuelle, une posologie élevée d'antipsychotique peut s'avérer bénéfique (Hiemke et al, 2011), notamment chez les patients « métaboliseurs ultrarapides ».

2.7.2.2 – Changement d'antipsychotique

Même si l'efficacité de tous les médicaments antipsychotiques officiellement agréés a été vérifiée dans des essais cliniques, ces résultats portaient sur des patients souffrant de schizophrénie non-résistante et ils ne peuvent donc pas être automatiquement extrapolés aux patients souffrant de schizophrénie résistante. Dans une étude en double aveugle (Kinon et al, 2008), 378 patients non répondeurs à un traitement de 2 semaines par risperidone (2 à 6 mg/jour) sont randomisés dans deux bras. Dans un premier bras, 186 patients sont traités par olanzapine (10 à 20 mg/jour) et dans le deuxième 192 patients poursuivent le traitement par risperidone à la même posologie. Après 10 semaines, une différence significative a été constatée en faveur du groupe olanzapine (3,5 points sur la PANSS). D'autres essais randomisés ont été réalisés chez des patients souffrant de schizophrénie non répondeurs à un traitement antipsychotique, mais sans groupe témoin avec la poursuite de la monothérapie initiale (Takahashi et al, 2006 ; Suzuki et al, 2007 ; Agid et al, 2013). Leurs résultats en faveur du changement d'antipsychotique reposent sur des tailles d'effets faibles à modérées et doivent donc être interprétés avec prudence.

D'après la littérature il y a donc tout de même un léger avantage pour la stratégie de changement d'antipsychotique par rapport à celle de l'augmentation de la posologie.

2.8 – Traitement de la schizophrénie résistante

2.8.1 – Supériorité de la clozapine

Dans une méta-analyse (Leucht et al, 2013) regroupant 212 études pour un total de 43049 patients souffrant de schizophrénie et comparant l'efficacité de 15 antipsychotiques les uns par rapport aux autres, la clozapine atteignait la taille d'effet la plus élevée en terme d'efficacité suivi par l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone. La clozapine était aussi significativement plus efficace que tous les autres antipsychotiques. Les études avec des patients souffrant de schizophrénie résistante étaient exclues de cette méta-analyse. La clozapine était donc supérieure aux autres antipsychotiques pour les patients souffrant de schizophrénie non résistante.

Une autre méta-analyse (Chakos et al, 2001) s'intéressant exclusivement aux patients souffrant de schizophrénie résistante a déterminé que seul la clozapine était significativement plus efficace que les antipsychotiques de première génération.

L'étude « Clinical Trials for Interventions Effectiveness » (CATIE), qui visait à explorer de manière comparative l'efficacité des antipsychotiques, a montré la supériorité de la clozapine par rapport aux antipsychotiques de deuxième génération (McEvoy et al, 2006).

L'enquête CATIE s'est déroulée de janvier 2001 à décembre 2004 dans 57 sites aux États-Unis sous l'égide du National Institute for Mental Health (NIMH). Durant la phase 1 les patients souffrant de schizophrénie étaient randomisés entre 5 bras de traitements par olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone ou perphenazine. Les patients ayant arrêté l'antipsychotique en phase 1 étaient admissibles à un des essais de phase 2. L'étude randomisée de Mc Evoy et ses collaborateurs débute à la phase 2 de l'enquête CATIE. Sur 89 patients qui ont arrêté leur traitement antipsychotique principalement en raison de son inefficacité, 49 recevaient de la clozapine en ouvert, les autres recevaient en aveugle un antipsychotique non préalablement prescrit : olanzapine (n=19), quetiapine (n=15) et risperidone (n=16). Les temps d'arrêt du traitement, toutes causes confondues et en raison de l'efficacité insuffisante, étaient significativement plus long pour la clozapine que pour les autres antipsychotiques. A 3 mois, les scores de la PANSS avaient plus diminués pour le groupe clozapine que pour les groupes quetiapine et risperidone.

2.8.2 – Autres antipsychotiques

L'efficacité de la clozapine dans le traitement pharmacologique de la schizophrénie résistante est bien documentée. Cependant lorsque le traitement par clozapine n'est pas toléré en raison de la survenue d'effets secondaires indésirables, les recommandations indiquent explicitement l'utilisation d'un traitement antipsychotique de première génération, soit la risperidone, soit l'olanzapine (Hasan et al, 2012).

3 – La résistance à la clozapine

3.1 – Introduction

La clozapine est le traitement de référence pour les patients souffrant de schizophrénie résistante. Cependant 40 à 70% de ces patients souffrant de schizophrénie résistante définis selon les critères de Kane (Kane et al, 1988) ont une réponse insuffisante à la clozapine (Meltzer et al, 1990 ; Liebermann et al, 1994 ; Chakos et al, 2001). Dans la littérature ces patients sont définis comme « résistant à la clozapine », « répondeurs partiels » (Williams et al, 2002) ou souffrant de « schizophrénie hyper résistante » (Buckley et al, 2001). Avant d'affirmer qu'un patient souffrant de schizophrénie est non répondeur à la clozapine et donc de conclure à une résistance à ce traitement, plusieurs paramètres sont à vérifier afin d'optimiser le traitement par clozapine.

3.2 – Utilisation optimale de la clozapine

3.2.1 – Taux plasmatique de clozapine

D'un point de vue de pharmacologie générale, la surveillance du taux plasmatique est recommandée pour les médicaments ayant une variation importante interindividuelle de la relation dose-concentration, un métabolisme complexe et un intervalle thérapeutique étroit (Khan et al, 2005). La clozapine réunit ces trois critères.

3.2.1.1 – Variation interindividuelle de la relation dose-concentration

La posologie de clozapine est mal corrélée à la réponse clinique, principalement parce que la clozapine est associée à une grande variation interindividuelle de la relation entre la posologie et la concentration plasmatique. Des auteurs ont montré qu'après l'administration d'une même dose de clozapine, les concentrations plasmatiques pouvaient varier jusqu'à 45% (Guitton et al, 1999).

3.2.1.2 – Métabolisme

Les taux plasmatiques de clozapine sont influencés par plusieurs facteurs (Schulte et al, 2003). Le métabolisme de la clozapine implique plusieurs enzymes du cytochrome P450, en particulier CYP1A2. La prescription d'inhibiteurs du CYP1A2 comme la fluvoxamine ou la ciprofloxacine, entraîne une augmentation significative des taux plasmatiques de clozapine.

A l'inverse, la phénytoïne ou la carbamazépine, puissants inducteurs enzymatiques, diminuent le taux plasmatique de clozapine, même si l'association clozapine-carbamazépine est fortement déconseillée du fait du risque accru d'agranulocytose.

D'autres facteurs comme le tabac, le sexe masculin, un poids élevé et un âge jeune entraînent aussi une diminution de ces taux.

3.2.1.3 – Intervalle thérapeutique

Jusqu'à un tiers des patients traités par clozapine répondent à des taux plasmatiques inférieurs à 400 ng/ml (Schulte et al, 2003). Plusieurs études (Perry et al, 1991 ; Potkin et al, 1994 ; Kronig et al, 1995) ont montré qu'au dessus d'un seuil de concentration plasmatique de clozapine de 350-420 ng/ml, les patients étaient plus susceptibles de répondre favorablement au traitement. D'autres auteurs (Vanderzwaag et al, 1996) ont suggéré un seuil à 250 ng/ml, mais la posologie quotidienne était répartie en plusieurs prises par jour, ce qui peut diminuer jusqu'à 25% le résultat du dosage plasmatique. Si ces niveaux de concentrations n'entraînent aucune réponse thérapeutique, des taux plasmatiques plus élevés sont recommandés, sous réserve qu'ils soient bien tolérés (Bell et al, 1998). Des réponses thérapeutiques constatées à partir de taux plasmatiques élevés (1200 ng/ml) ont même été décrites (Trappler et al, 1996). Cependant des taux supérieurs à 350 ng/ml ont été associés à un risque accru d'anomalies à l'électroencéphalogramme et de convulsions (Risby et al, 1995) ainsi qu'à un doublement des effets secondaires par rapport à des taux inférieurs (Spina et al, 1998).

3.2.1.4 – Modalités du dosage

Pour déterminer la concentration plasmatique de clozapine, le prélèvement doit être effectué 5-7 jours après la dernière modification de posologie. Cela correspond au délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des taux plasmatiques de clozapine (Bell et al, 1998). Ce prélèvement doit être réalisé 12 ± 1 heure après la dernière administration de clozapine (Raggi et al, 2004). La répartition de la posologie sur la journée doit aussi être pris en compte, les patients prenant plusieurs prises de clozapine par jour ont des taux plasmatiques jusqu'à 25% inférieure à ceux ayant une prise unique (Vanderzwaag et al, 1996)

3.2.2 – Administration de clozapine

3.2.2.1 – Posologie

La posologie de clozapine est autorisée jusqu'à 900 mg/jour, avec des posologies moyennes de 300 mg/jour pour les femmes et de 400 mg/jour pour les hommes (Schulte et al, 2003).

Dans une étude rétrospective (Kramer et al, 2010) portant sur 73 patients victimes d'une intoxication aiguë de clozapine, les auteurs ont montré que pour les patients de plus de 50 ans une posologie de clozapine de 900 mg/j entraînait un risque de 50% de développer une intoxication modérée ou sévère. Pour les patients de moins de 50 ans, une posologie de 1450 mg/jour entraînait le même risque. Dans une autre étude (Devinsky et al, 1991) les auteurs ont montré qu'une dose supérieure à 600 mg/j de clozapine était associée à un risque accru de convulsion.

Certains patients peuvent avoir besoin de posologie plus élevées que 900 mg/jour pour atteindre des taux plasmatiques supérieurs à la valeur seuil. En particulier les hommes jeunes, fumeurs pour qui les taux plasmatiques de clozapine sont diminués (Schulte et al, 2003)

3.2.2.2 – Titration

L'amélioration des patients souffrant de schizophrénie résistante peut se produire après un délai important (Meltzer et al, 1989 et Rosenheck et al, 1999). Une titration lente permet donc de détecter et de traiter les répondeurs tardifs. Elle permet aussi d'éviter les concentrations plasmatiques élevées inutiles qui augmentent la probabilité d'effets secondaires indésirables (Schulte et al, 2003).

Une titration trop rapide de la clozapine peut entraîner des effets secondaires indésirables tels que la sédation, l'hypotension orthostatique, la tachycardie sinusale et dans le pire des cas provoquer un collapsus cardiovasculaire (Borentain et al, 2002). De plus les études sont peu nombreuses et contradictoires en ce qui concerne la pertinence de la titration rapide d'antipsychotiques dans le but d'obtenir une réponse plus rapide. (Donlon et al, 1980 ; Baker et al, 2003).

3.2.2.3 – Durée du traitement

Deux études (Carpenter et al, 1995 ; Lieberman et al, 1994) ont suggéré que la durée optimale d'un traitement par clozapine devait être de 3 à 6 mois. D'autres études ont

confirmé cette suggestion en montrant qu'en cas d'absence de réponse clinique, il n'y avait aucun avantage à poursuivre un traitement par clozapine au-delà de 6 mois (Conley et al, 1997 ; Fabrazzo et al, 2002).

D'autres auteurs ont identifié un groupe de « répondeurs tardifs » qui ont montré des réponses survenant après 6 mois à 1 an de traitement (Meltzer et al, 1989 et Rosenheck et al, 1999).

Dans tous les cas, il y a un consensus sur le fait que la durée d'un traitement par clozapine doit être plus longue que celle utilisée pour les autres antipsychotiques. Dans une étude plus récente (Nielsen et al, 2011), les auteurs ont souligné que le changement de thérapeutique ne devrait pas être décidé avant 3 à 6 mois, afin de ne pas confondre les effets du nouveau traitement et les effets d'apparition tardive de la clozapine

3.2.2.4 – Molécules génériques

Le changement pour un traitement générique pourrait entraîner des modifications de taux plasmatiques, avec un risque accru de rechute psychotique (Mofsen et al, 2001). Cependant la plupart des études contrôlées n'ont pas établi de différence d'effet thérapeutique entre les divers marques. (Lan et al, 2001 ; Paton et al, 2006 ; Couchman et al, 2010)

3.2.3 – Gestion des effets secondaires indésirables

La clozapine est associée à un certain nombre d'effets secondaires indésirables. Le plus notable est l'agranulocytose et, bien que rare, le risque qu'il représente, combiné à la nécessité d'une surveillance hématologique, dissuade un certain nombre de patients potentiels d'entreprendre un traitement avec ce médicament. De plus il existe des effets secondaires indésirables, comme le sédation, la tachycardie, l'hypersialorrhée, les convulsions ou encore le gain de poids, qui peuvent contribuer à l'inobservance ou compromettre l'administration d'une posologie suffisante. Ces deux paramètres peuvent être améliorés par l'éducation concernant les effets secondaires indésirables potentiels, une surveillance vigilante de leurs présences et les interventions correctives pour diminuer leurs impacts (Kontaxakis et al, 2005).

3.2.3.1 – Effets secondaires dose dépendant

Plusieurs effets secondaires provoqués par la clozapine sont dose dépendant (Nielsen et al, 2011). Ce sont les convulsions, la sédation, les symptômes délirants, les

troubles obsessionnel compulsif, la tachycardie sinusale, l'hypotension orthostatique, la constipation, l'énurésie nocturne et l'hypersialorrhée.

La dose d'entretien peut être inférieure à la dose utilisée pendant l'épisode psychotique aigu et donc cela permet de diminuer ces effets secondaires dose dépendant (Buchanan et al, 2010). De plus la plupart de ces effets secondaires induisent une tachyphylaxie au cours du premier mois, leurs impacts est donc nettement diminués lors du traitement d'entretien (Lieberman et al, 1989 ; Marinkovic et al, 1994).

3.2.3.2 – Traitements associés aggravant les effets secondaires

La clozapine est rarement prescrit en monothérapie. Dans ce cas, l'ensemble des effets secondaires ne peuvent donc pas lui être exclusivement attribués.

La sédation, une plainte fréquente chez les patients traités par clozapine, peut être aggravée par l'utilisation concomitante de benzodiazépine, de thymorégulateur ou d'autres antipsychotiques. La diminution de ces traitements associés est donc essentielle pour réduire les effets secondaires (Nielsen et al, 2011).

3.2.3.3 – Propriétés anticholinergiques

La clozapine a d'importantes propriétés anticholinergiques et la prescription de traitement anticholinergique est souvent utilisée pour traiter certains effets secondaires, comme par exemple l'hypersialorrhée, bien que les éléments de preuves soient rares (Praharaj et al, 2005). Cette accumulation d'effet anticholinergique peut avoir pour conséquence une détérioration cognitive (Mcgurk et al, 2004) ou même induire des symptômes psychotiques (Wilkins et al, 1997), qui s'améliorent tous les deux après diminution de la posologie des traitements anticholinergiques.

3.2.3.4 – Traitements associés réduisant les effets secondaires

Si les mesures précédemment exposées sont insuffisantes pour réduire les effets secondaires, des interventions spécifiques existent.

Par exemple des auteurs ont montré que la clozapine augmentait le risque de diabète de type II par 2,3 (Nielsen et al, 2004). L'association de metformine favorise la perte de poids (Baptista et al, 2007). L'association de topiramate à faible posologie a le même effet (Dursun et al, 2000). Même sans réduction de la dose de clozapine, l'association d'aripiprazole peut améliorer les paramètres métaboliques tels que le tour de taille et le poids (Fleischhacker et al, 2010). L'association d'aripiprazole avec la clozapine à faible dose a été proposée comme

alternative à la clozapine en monothérapie dans le but de réduire la charge d'effets secondaires (Stoner et al, 2007).

3.3 – Stratégies thérapeutiques en cas de résistance avérée à la clozapine

3.3.1 – Association clozapine avec un autre antipsychotique

Lorsqu'un traitement adéquat par clozapine n'aboutit pas à une amélioration clinique, l'association de clozapine avec un deuxième antipsychotique est relativement fréquente en pratique clinique (Cipriani et al, 2009), avec une prévalence allant de 18% à 44% selon les auteurs (Potter et al, 1989 ; Buckley et al, 2001).

Récemment, des auteurs (Taylor et al, 2012) ont réalisé une méta-analyse qui étudie l'effet de l'ajout d'un deuxième antipsychotique à un traitement par clozapine par rapport à une monothérapie par clozapine. Pour sélectionner les études, les critères suivants étaient requis : études portant sur l'ajout d'un second antipsychotique à un traitement par clozapine, randomisées, contre placebo, d'une durée minimum de 6 semaines ; utilisation d'échelles validées ; évaluateurs en aveugle ; études de langue anglaise. Sur 157 études identifiées, 143 ont été exclues. Les raisons étaient : pas de groupe témoin placebo, pas d'insu, pas d'utilisation d'un deuxième antipsychotique, pas de diagnostic de schizophrénie, revues de la littérature, méta-analyses, rapports de cas. Finalement, 14 études ont été incluses, représentant un total de 734 patients. Dans cette méta-analyse, toutes les études utilisaient comme mesure des résultats, soit la PANSS, soit la BPRS. Dans certaines études la dissimulation n'était pas claire, c'est à dire que la méthode d'allocation aléatoire des traitements n'était pas mentionnée. Les caractéristiques de ces études sont présentées dans le tableau 2.

Les auteurs ont montré que l'association de la clozapine avec un deuxième antipsychotique apporte un bénéfice modeste par rapport au placebo avec une taille d'effet de -0,239, IC 95%([-0,452 ; -0,026], p=0,028). Cette taille d'effet était marginale quand seules les études d'une durée de moins de 10 semaines étaient prises en comptes. Alors que pour les études d'une durée supérieure à 10 semaines, la taille d'effet restait modeste mais significative. Cependant la différence de taille d'effet entre ces deux sous-groupes n'était pas significative et une méta-régression n'a montré aucune relation entre la durée du traitement et la réduction des symptômes.

Tableau 2 : Caractéristiques des études (Taylor et al, 2012)

Etude	Patients	Antipsychotique Posologie Nombre de patients % ayant terminé l'étude	Randomisé Nombre % ayant terminé l'étude	Durée du suivi	Mesure des résultats	Qualité de l'étude
Assion et al, 2008 Evaluation efficacité et tolérance : association amisulpride-clozapine.	Critères DSM-IV de la schizophrénie Répondeurs partiels à la clozapine. CGI \geq 4. Clozapine \geq 3 mois, posologie moyenne : 300 mg/j. Age moyen : 43 ans.	Amisulpride 400 mg/j n=7 71% Amisulpride 500 mg/j n=6 100%	Placebo n=3 66%	6 semaines	BPRS CGI-S Retraits	Dissimulation non claire Double aveugle Analyse en intention de traiter
Chang et al, 2008 Evaluation efficacité et tolérance : association aripiprazole-clozapine.	Critères DSM-IV de la schizophrénie Ambulatoires et hospitalisés Echec d'un traitement par clozapine documenté. Soit BPRS \geq 35, soit au moins 2 SANS \geq 3. Clozapine \geq 1 an. Groupe aripiprazole, 300 mg/j. Groupe placebo, 290 mg/j. Age moyen : 32 ans.	Aripiprazole 5-30 mg/j n=30 90%	Placebo n=32 91%	8 semaines	BPRS SANS CGI-S MADRS YBOCS SWN Retraits	Dissimulation adéquate Double aveugle Analyse en intention de traiter

Tableau 2 : Caractéristiques des études (Taylor et al, 2012)

<p>Fleischacker et al, 2008</p> <p>Evaluation efficacité et tolérance : association aripiprazole-clozapine.</p>	<p>Critères DSM-IV de la schizophrénie. Gain de poids $\geq 2,5$ kg + efficacité et/ou tolérance suboptimales de la clozapine. Groupe aripiprazole, 360 mg/j. Groupe placebo, 380 mg/j. Age moyen : 39 ans.</p>	<p>Aripiprazole 5-15 mg/j n= 108 90%</p>	<p>Placebo n=99 94%</p>	<p>16 semaines</p>	<p>Poids PANSS CGI-I Retraits</p>	<p>Dissimulation adéquate Double aveugle Analyse en intention de traiter</p>
<p>Freudenreich et al, 2007</p> <p>Evaluation efficacité : association risperidone-clozapine</p>	<p>Critères DSM-IV de la schizophrénie. Ambulatoires. Clozapine ≥ 6 mois. PANSS > 60. Posologie moyenne=450 mg/j. Age moyen : 42 ans.</p>	<p>Risperidone 4mg/j n=11 73%</p>	<p>Placebo n=13 92%</p>	<p>6 semaines</p>	<p>PANSS SANS CDSS</p>	<p>Dissimulation adéquate Double aveugle Analyse en intention de traiter avec dernière observation reportée</p>

Tableau 2 : Caractéristiques des études (Taylor et al, 2012)

<p>Friedman et al, 2011</p> <p>Evaluation efficacité : association pimozide-clozapine.</p>	<p>Critères DSM-IV de la schizophrénie ou du trouble schizo-affectif. Ambulatoires et hospitalisés. PANSS > 60, scores ≥ 4 à 2 items de l'échelle des symptômes positifs. CGI ≥ 4. Groupe pimozide, 520 mg/j. Groupe placebo, 480 mg/j. Age moyen : 45 ans.</p>	<p>Pimozide Titration de 2mg/semaine jusqu'à 8 mg/j en 4 semaines n=25 88%</p>	<p>Placebo n=28 82%</p>	<p>12 semaines</p>	<p>PANSS CGI Retraits</p>	<p>Dissimulation non claire Double aveugle Analyse en intention de traiter</p>
<p>Honer et al, 2006</p> <p>Evaluation efficacité : association risperidone-clozapine</p>	<p>Critères DSM-IV de la schizophrénie ou du trouble schizo-affectif. Ambulatoires et hospitalisés. PANSS ≥ 80 CGI ≥ 4 SOFAS < 40 Clozapine ≥ 12 semaines. Posologie moyenne=490 mg/j. Age moyen : 37 ans.</p>	<p>Risperidone 3 mg/j n=34 94%</p>	<p>Placebo n=34 97%</p>	<p>8 semaines</p>	<p>PANSS PANSP PANSN CGI-S Retraits</p>	<p>Dissimulation adéquate Double aveugle Analyse en intention de traiter</p>

Tableau 2 : Caractéristiques des études (Taylor et al, 2012)

<p>Josiassen et al, 2005</p> <p>Evaluation efficacité et tolérance : association risperidone-clozapine.</p>	<p>Critères DSM-IV de la schizophrénie ou du trouble schizo-affectif. Ambulatoires et hospitalisés. BPRS \geq 45 ou scores \geq 4 à 2 items de l'échelle des symptômes positifs. Clozapine \geq 12 semaines. Groupe risperidone, 530 mg/j. Groupe placebo, 400 mg/j. Age moyen : 40 ans.</p>	<p>Risperidone Jusqu'à 6 mg/j 4,4 mg/j en moyenne à 6 semaines n=20 100%</p>	<p>Placebo n=20 100%</p>	<p>12 semaines</p>	<p>BPRS CGI SANS Retraits</p>	<p>Dissimulation non claire Double aveugle Analyse en intention de traiter</p>
<p>Mossaheb et al, 2006</p> <p>Evaluation efficacité : association haloperidol-clozapine.</p>	<p>Schizophrénie Clozapine \geq 6-8 semaines. Groupe haloperidol, 450 mg/j. Groupe placebo, 500mg/j. Age moyen : 32 ans.</p>	<p>Haloperidol 4 mg/j n=2 100%</p>	<p>Placebo n=8 50%</p>	<p>10 semaines</p>	<p>PANSS</p>	<p>Dissimulation non claire Double aveugle Analyse des décrocheurs</p>

Tableau 2 : Caractéristiques des études (Taylor et al, 2012)

Muscatello et al, 2011	Critères DSM-IV de la schizophrénie. Ambulatoires. BPRS \geq 25. Clozapine \geq 1 an. Groupe aripiprazole, 310 mg/j. Groupe placebo, 340 mg/j. Age moyen : 31 ans.	Aripiprazole 10 mg/j pendant 12 semaines, puis 15 mg/j pendant 12 semaines n=20 70%	Placebo n=20 85%	24 semaines	BPRS SAPS SANS CDSS Retraits	Dissimulation adéquate Double aveugle Analyse des décrocheurs
Nielsen et al, 2011 (2)	Critères CIM-10 de la schizophrénie. PANSS \geq 65. Clozapine \geq 6 mois. Groupe sertindole, 440 mg/j. Groupe placebo, 450 mg/j. Age moyen : 42 ans.	Sertindole 16 mg/j n=25 84%	Placebo n=25 84%	12 semaines	PANSS CGI-S Retraits	Dissimulation adéquate Double aveugle Analyse en intention de traiter avec dernière observation reportée
Shiloh et al, 1997	Critères DSM-IV de la schizophrénie. Hospitalisés. BPRS \geq 25 et incapacité de fonctionner en ambulatoire. Clozapine \geq 12 semaines. Groupe sulpiride, 400 mg/j. Groupe placebo, 445 mg/j. Age moyen : 38 ans.	Sulpiride 600 mg/j n=16 100%	Placebo n=12 100%	10 semaines	BPRS SAPS SANS HAM-D	Dissimulation non claire Double aveugle Analyse en intention de traiter

Tableau 2 : Caractéristiques des études (Taylor et al, 2012)

<p>Weiner et al, 2010</p> <p>Evaluation efficacité et tolérance : association risperidone-clozapine</p>	<p>Critères DSM-IV de la schizophrénie ou du trouble schizo-affectif. Ambulatoires et hospitalisés. BPRS \geq 45 CGI-S \geq 4. Cozapine \geq 6 mois. Groupe risperidone, 680 mg/j. Groupe placebo, 490 mg/j. Age moyen : 44 ans.</p>	<p>Risperidone 4 mg/j n=33 76%</p>	<p>Placebo n=36 78%</p>	<p>16 semaines</p>	<p>BPRS CGI-S Retraits</p>	<p>Dissimulation non claire Double aveugle Analyse en intention de traiter et des décrocheurs</p>
<p>Yagcioglu et al, 2005</p> <p>Evaluation efficacité et tolérance : association risperidone-clozapine</p>	<p>Critères DSM-IV de la schizophrénie ou du trouble schizo-affectif. Ambulatoires et hospitalisés. PANSS \geq 72. CGI-S \geq 4. Clozapine \geq 6 mois. Groupe risperidone, 515 mg/j. Groupe placebo, 415 mg/j. Age moyen : 33 ans.</p>	<p>Risperidone jusqu'à 6 mg/j, 5,1mg/j en moyenne à 6 semaines. N=16 94%</p>	<p>Placebo n=14 100%</p>	<p>6 semaines</p>	<p>PANSP PANSS PANSN CGI-S Retraits</p>	<p>Dissimulation non claire Double aveugle Analyse en intention de traiter</p>
<p>Zhang cité dans Potter et al, 1989</p> <p>Evaluation efficacité : association chlorpromazine-clozapine</p>	<p>Critères DSM-III de la schizophrénie. Hospitalisés. Durée moyenne de la maladie=6 ans. Age moyen : 31 ans.</p>	<p>Chlorpromazine 400 mg/j n=20 100%</p>	<p>Placebo n=17 100%</p>	<p>8 semaines</p>	<p>BPRS</p>	<p>Dissimulation non claire Analyse non claire</p>

Tableau 2 : Caractéristiques des études (Taylor et al, 2012)

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, quatrième édition.

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale.

PANSP : Positive subscale of PANSS.

PANSN : negative subscale of PANSS.

SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms.

BPRS : Brief Psychiatric rating Scale.

CGI-S : Clinical Global Impression-Severity scale.

CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement.

SOFAS : Social and Occupational Functioning Assessment Scale.

SWN : Subjective Well-Being Under Neuroleptics.

HAM-D : Hamilton Rating Scale for Depression.

CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

MADRS : Montgomery-Asberg Depression rating Scale.

CDSS : Calgary Depression Scale.

YBOCS : Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

D'autres méta-analyses ont examiné des études portant sur l'association de clozapine avec un second antipsychotique. Un résumé de toutes ces méta-analyses est présenté dans le tableau 3.

Seule une méta-analyse (Taylor et al, 2009) a présenté des résultats concordant. La méta-analyse précédemment détaillée (Taylor et al, 2012) reprenait en grande partie cette méta-analyse (522 patients parmi les 734). Des auteurs ont montré que le sulpiride en association à la clozapine avait une légère supériorité (Sommer et al, 2011) ou une probable supériorité (Wang et al, 2009) par rapport au placebo.

La plupart des méta-analyses ont montré des résultats contradictoires. Certains auteurs (Paton et al, 2006 ; Barbui et al, 2007) ont montré qu'il n'y avait pas de supériorité de l'association d'un autre antipsychotique à la clozapine par rapport au placebo. D'autres ont énoncé leurs résultats pour chaque antipsychotique évalué. Dans deux méta-analyses (Sobow et al, 2009 ; Porcelli et al, 2011), les auteurs ont montré que la risperidone en association à la clozapine n'était pas supérieure au placebo, dans une autre (Sommer et al, 2011), les auteurs montraient qu'en association à la clozapine, l'amisulpride, l'aripiprazole, l'haloperidol et la risperidone n'étaient pas supérieurs au placebo. Les recommandations de la PORT (Buchanan et al, 2010) précisent qu'il n'y a pas de preuves suffisantes sur l'efficacité et la tolérance de l'association de clozapine avec un autre antipsychotique.

Tableau 3 : Autres méta-analyses sur l'association clozapine - autre antipsychotique

Méta-analyse	Types d'études	Critères d'inclusion supplémentaires	Nombre d'études randomisées contrôlées (nombre de patients)	Résultats	Notes
Porcelli et al, 2011	Randomisées. Comparées à un placebo.	Réponse insuffisante à la clozapine. Etudes en anglais.	5	Pas de supériorité par rapport au placebo pour: risperidone.	Etude seulement l'association avec la risperidone.
Sommer et al, 2011	Randomisées. Comparées à un placebo. Double aveugle.	Au moins 2 semaines de bithérapie antipsychotique. Diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie. Posologie stable de clozapine pendant 4 semaines.	10 (548)	Pas de supériorité par rapport au placebo pour: amisulpride aripiprazole haloperidol risperidone Légère supériorité pour: sulpiride	Etudes avec associations d'autres classes thérapeutiques, mais les données sont analysées séparément. Présence d'études cross-over.
Wang et al, 2009	Randomisées. Comparées ou non à un placebo.	Diagnostic de schizophrénie ou troubles apparentés.	4 (221)	Probable supériorité bithérapie clozapine-sulpiride par rapport à monothérapie clozapine.	Pas de durée minimum de traitement. Toutes les études ne sont pas correctement en aveugle.
Sobow et al, 2009	Randomisées. Comparées à un placebo.	.	.	Pas de supériorité pour: risperidone.	Seul le résumé est accessible.

Tableau 3 : Autres méta-analyses sur l'association clozapine - autre antipsychotique

Taylor et al, 2009	Randomisées. Comparées à un placebo. Evalueurs en aveugle.	Au moins 6 semaines de bithérapie antipsychotiques . Echelles d'évaluations validées sur "baseline" et "endpoint". Etudes en anglais.	10 (522)	Supériorité significative de l'association d'un second antipsychotique par rapport au placebo. Petite taille d'effet. Doute sur significativité.	Une étude avec un bras contrôle sans placebo.
Barbui et al, 2007	Randomisées. Comparées ou non à un placebo.	Diagnostic de schizophrénie ou troubles apparentés. Réponse insuffisante à la clozapine. Toutes échelles d'évaluation acceptées.	21 (1480) Dont 6 (230) sont des études en double-aveugle avec placebo.	Pas de supériorité significative en faveur de l'association d'un second antipsychotique .	Quelques études sans double-aveugle, sans placebo. Pas de durée minimum de suivi de traitement.
Correll et al, 2007	Randomisées. Bras contrôle avec antipsychotique en monothérapie.	Diagnostic de schizophrénie ou troubles apparentés.	19 (1216) Dont 12 (701) sont des études sur la clozapine.	Données sur la clozapine non analysées séparément.	Etudes avec associations d'autres classes thérapeutiques . Pas d'aveugle pour toutes les études. Pas de durée minimum de suivi de traitement.

Tableau 3 : Autres méta-analyses sur l'association clozapine - autre antipsychotique

Paton et al, 2006	Randomisées. Comparées à un placebo. Double aveugle.	Réponse insuffisante à la clozapine. Clozapine en monothérapie pendant au moins 3 semaines. Posologie ou taux sérique de clozapine adéquate. Un but de l'étude était l'amélioration des symptômes. Mesures objectives de la sévérité de la pathologie recueillies au début et à la fin de l'étude.	4 (166)	Pas de supériorité par rapport au placebo. Hétérogénéité de la durée des études.	Quelques études en ouvert mais les données sont analysées séparément.
-------------------	--	--	---------	--	---

3.3.1.1 – Association clozapine avec risperidone

Des résultats en faveur de cette association ont été rapportés, principalement dans des études en ouvert. Les études randomisées, contrôlées versus placebo, apportent des résultats contradictoires. Dans trois méta-analyses récentes (Sobow et al, 2009 ; Porcelli et al, 2011 ; Sommer et al, 2011), présentées dans le tableau 3, la risperidone en association avec la clozapine, n'était pas significativement supérieure au placebo.

3.3.1.2 – Association clozapine avec aripiprazole

Deux études randomisées, contrôlées versus placebo (Chang et al, 2008 ; Fleischhacker et al, 2010), présentées dans le tableau 2, n'ont pas montré de différence significative entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo, en ce qui concerne les scores globaux des échelles d'évaluations (respectivement BPRS et PANSS). Dans l'étude (Chang

et al, 2008), les auteurs ont montré une efficacité de l'aripiprazole en association à la clozapine par rapport au placebo uniquement sur les symptômes négatifs.

Une autre étude randomisée, contrôlée versus placebo (Muscatello et al, 2011), présentée dans le tableau 2, a montré une supériorité de cette association par rapport au placebo sur la symptomatologie positive et la psychopathologie générale.

L'aripiprazole ne semble pas modifier les taux sériques de clozapine (Bachman et al, 2009 ; Benedetti et al, 2010). Ce qui suggère que l'éventuel bénéfice apporté par l'aripiprazole n'est pas la conséquence d'une interaction pharmacocinétique.

Enfin, l'aripiprazole a montré son efficacité pour améliorer les paramètres métaboliques initialement aggravés par la clozapine en monothérapie (Fleischhacker et al, 2010 ; Stoner et al, 2007).

3.3.1.3 – Association clozapine avec amisulpride

Quelques études en ouvert ont suggéré l'efficacité de l'association clozapine-amisulpride. Dans une étude (Munro et al, 2004) composée de 28 patients, suivis pendant 6 mois, souffrant de schizophrénie ne répondant pas ou partiellement à un traitement par clozapine et avec une posologie moyenne d'amisulpride de 600 mg/jour, les auteurs ont observé une amélioration significative sur la PANSS, aussi bien sur la psychopathologie générale que sur les symptômes positifs et négatifs.

Dans la seule étude randomisée contrôlée versus placebo qui analyse cette association (Assion et al, 2008), présentée dans le tableau 2, les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre le groupe amisulpride et le groupe placebo sur le score total de la BPRS. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes pour la symptomatologie positive ainsi que pour la symptomatologie négative. Les auteurs ont montré par contre une amélioration significative des scores de fonctionnement global (GAF), de sévérité des symptômes (CGI) et de symptômes dépressifs (MADRS).

3.3.1.4 – Association clozapine avec sulpiride

Dans une étude randomisée contrôlée versus placebo (Shiloh et al, 1997), présentée dans le tableau 2, les auteurs ont montré la supériorité significative de l'association clozapine-sulpiride par rapport au placebo sur le score total de la BPRS. Ce résultat se confirmait pour les symptômes positifs ainsi que pour les symptômes négatifs.

Dans une méta-analyse (Wang et al, 2010), incluant quatre études randomisées, les auteurs ont suggéré la supériorité de cette association par rapport au placebo, mais la présence de nombreux biais, rapportée dans le tableau 3, pondère ce résultat.

3.3.1.5 – Association clozapine avec haloperidol

Certains rapports de cas (Rajarethinam et al, 2003) ont suggéré l'efficacité de l'association clozapine-haloperidol. Dans une étude randomisée contrôlée versus placebo (Mossaheb et al, 2006), présentée dans le tableau 2, les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre le groupe haloperidol et le groupe placebo, aussi bien sur la symptomatologie globale que sur la symptomatologie positive et négative.

3.3.1.6 – Association clozapine avec olanzapine

Quelques rapports de cas (Flynn et al, 1997 ; Gupta et al, 1998) ont suggéré l'efficacité de l'association clozapine-olanzapine. Ces études ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions et des études contrôlées sont donc nécessaires pour mieux évaluer cette stratégie. De plus, cette association semble risquée en termes de tolérance métabolique. En effet dans une étude (Rummel-Kluge et al, 2010), les auteurs ont montré que l'olanzapine et la clozapine provoquaient plus de gain de poids, d'augmentation de cholestérol et d'augmentation de glycémie par rapport à la plupart des autres antipsychotiques de seconde génération.

3.3.1.7 – Association clozapine avec pimozide

Dans une étude contrôlée versus placebo (Friedman et al, 2011), présentée dans le tableau 2, les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre l'association clozapine-pimozide et le placebo sur le score de psychopathologie générale de la PANSS. Ce résultat était le même pour les sous-scores des symptômes positifs et négatifs.

3.3.1.8 – Association clozapine avec sertindole

Dans une étude contrôlée versus placebo (Nielsen et al, 2011 (2)), présentée dans le tableau 2, les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre l'association clozapine-sertindole et le placebo sur le score total de la PANSS. Ce résultat était le même pour les sous-scores des symptômes positifs et négatifs. Il a même été observé une aggravation significative des symptômes positifs pour 4 des 25 patients du groupe sertindole.

3.3.1.9 – Rationnel pharmacologique

Les antipsychotiques tels que la risperidone (Farde et al, 1995) et l'aripiprazole (Mamo et al, 2007) ont une plus grande affinité pour les récepteurs D2 que la clozapine (Pilowsky et al, 1992) et sont donc susceptibles de déplacer la clozapine des récepteurs D2. Dans une méta-analyse (Taylor et al, 2011), les auteurs ont montré que l'état des patients, traités par une association clozapine avec un autre antipsychotique, avait plutôt tendance à s'améliorer qu'à se détériorer. Ils ont donc suggéré que les effets de la clozapine n'étaient pas induits par un taux modéré d'occupation des récepteurs D2. Selon ces mêmes auteurs, une autre possibilité serait qu'une partie ou l'ensemble des effets thérapeutiques de la clozapine soient induits par des mécanismes non dopaminergiques (ou du moins non D2). L'augmentation de l'activité D2, apportée par l'association d'un autre antipsychotique, pourrait alors améliorer l'efficacité thérapeutique de la clozapine. D'autres études ont soutenu cette hypothèse (Freudenreich et al, 2002 ; Kontaxakis et al, 2005).

Dans une autre méta-analyse (Porcelli et al, 2011), les auteurs ne soutenaient pas cette hypothèse. Ils ont montré que l'association de risperidone, l'antipsychotique ayant la plus forte affinité D2, à la clozapine n'était pas supérieure au placebo. D'autre part, l'association d'antipsychotiques ayant des profils différents, tels que l'amisulpride (puissant antagoniste D3) ou l'aripiprazole (agoniste partiel D2) semblait être plus efficace. Ces auteurs ont donc suggéré que les patients souffrant de schizophrénie résistante ont une physiopathologie plus complexe par rapport au patient souffrant de schizophrénie répondant aux premières lignes de traitement antipsychotique. Ainsi chez ce groupe de patients résistants au traitement, le faible taux de blocage des récepteurs D2 par la clozapine serait suffisant et l'augmentation du taux d'occupation des récepteurs D2 n'apporterait donc aucun bénéfice et occasionnerait seulement des effets secondaires indésirables (Giegling et al, 2010).

3.3.2 – Autres associations avec la clozapine

Même si elles s'appuient essentiellement sur des rapports de cas ou des séries de cas, d'autres stratégies de combinaison de traitement avec la clozapine sont courantes en pratique clinique.

3.3.2.1 – Association clozapine avec un thymorégulateurs

Les thymorégulateurs et les anticonvulsivants sont souvent utilisés en association à la clozapine pour traiter les symptômes thymiques, les symptômes anxieux, l'agitation, les

comportements violents ou encore pour prévenir le risque de crises convulsives présent en cas de fortes posologies de clozapine.

Cependant quelques études ont analysé l'efficacité de cette association sur les symptômes positifs et négatifs des patients résistant à la clozapine.

3.3.2.1.1 – Association clozapine avec lamotrigine

Deux méta-analyses (Porcelli et al, 2011 ; Sommer et al, 2011), présentées dans le tableau 3, ont rapporté des résultats contradictoires en ce qui concerne l'association clozapine-lamotrigine dans la schizophrénie hyper-résistante. Dans la première méta-analyse (Porcelli et al, 2011), les auteurs ont montré que la lamotrigine en association à la clozapine n'était pas supérieure au placebo. L'analyse de ces résultats était établit à partir de trois études randomisées, contrôlées versus placebo (Tiihonen et al, 2003 ; Goff et al, 2007). Dans la deuxième méta-analyse (Sommer et al, 2011), qui comportait les trois études précédemment citées ainsi que deux autres études randomisées contrôlées versus placebo (Kremer et al, 2004 ; Zoccali et al, 2007), les auteurs ont montré que la lamotrigine en association avec la clozapine était supérieure au placebo. Mais après l'exclusion d'une de ces cinq études (Zoccali et al, 2007), dont les données de l'étude originale étaient inaccessibles, ce résultat n'était plus significatif. Ces 5 études étaient composées de patients souffrant de schizophrénie hyper résistante, qui était établit par l'échec d'un essai de clozapine en monothérapie d'une durée au moins supérieure à 3 mois.

3.3.2.1.2 – Association clozapine avec topiramate

Les données sur l'association clozapine-topiramate dans la schizophrénie hyper-résistante sont rares et controversées. Dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo (Tiihonen et al, 2005), les auteurs ont montré des résultats en faveur de cette association. Cette étude était composée de 26 patients, suivis pendant 12 semaines, souffrant de schizophrénie résistante avec une posologie moyenne de topiramate de 300 mg/jour, la posologie moyenne de clozapine n'était pas précisée. Dans cette étude les auteurs ont montré une petite taille d'effet sur le score global de la PANSS en faveur de cette association par rapport au placebo. Mais cette étude comprenait plusieurs types d'antipsychotiques en association avec le topiramate et les résultats concernant l'association avec la clozapine n'ont pas été analysés séparément.

Dans une étude plus récente randomisée, contrôlée versus placebo (Muscatello et al, 2011 (2)), les auteurs ont montré des résultats contradictoires. Cette étude était composée de 43 patients (19 dans le groupe topiramate, 24 dans le groupe placebo), suivis pendant 24

semaines, souffrant de schizophrénie et présentant des symptômes positifs et négatifs persistants malgré un traitement par clozapine en monothérapie d'une durée supérieure à un an. Les posologies allaient de 260 mg/jour à 400 mg/jour pour la clozapine et étaient en moyenne de 200 mg/jour pour le topiramate. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre cette association et le placebo sur le score global de la BPRS.

3.3.2.1.3 – Association clozapine avec divalproate

Dans une étude rétrospective (Kelly et al, 2006), composée de 49 patients (15 dans le groupe divalproate, 9 dans le groupe lithium, 25 dans le groupe clozapine en monothérapie), souffrant de schizophrénie résistante, les auteurs ont montré, après un mois de suivi, une amélioration sur le score total de la BPRS en faveur de l'association clozapine-divalproate par rapport à l'association clozapine-lithium et par rapport à la clozapine en monothérapie. L'association clozapine-divalproate était efficace en particulier sur l'hostilité ainsi que sur les symptômes anxieux et dépressifs. A 6 mois de suivi, les scores totaux de la BPRS dans les 3 groupes étaient similaires.

3.3.2.1.4 – Association clozapine avec lithium

L'association clozapine-lithium apporte un bénéfice reconnu pour les patients souffrant de trouble schizo-affectif, alors qu'elle semble inefficace et potentiellement dangereuse pour les patients souffrant de schizophrénie. Cette association a été étudiée dans deux essais rétrospectifs (Bender et al, 2004 ; Kelly et al, 2007). Une étude (Kelly et al, 2007) était composée de patients souffrant de schizophrénie résistante et l'autre (Bender et al, 2004) de patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Dans ces deux études, les auteurs mettaient en évidence un risque accru d'effets secondaires indésirables ainsi qu'une efficacité incertaine..

Dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo (Small et al, 2003), composée de 20 patients (10 patients souffrant de schizophrénie, 10 patients souffrant de trouble schizo-affectif), suivis pendant 4 semaines et ayant présenté une réponse partielle à un traitement par clozapine en monothérapie, les auteurs ne montraient pas de différence significative entre cette association et le placebo sur le score global de la PANSS pour les patients souffrant de schizophrénie, alors qu'une supériorité significative de cette association par rapport au placebo était retrouvée pour les patients souffrant de trouble schizo-affectif.

3.3.2.2 – Association clozapine avec un antidépresseur

En pratique clinique, l'association clozapine-antidépresseur est une stratégie souvent utilisée lorsque des symptômes dépressifs ou négatifs prédominent, ou encore lorsque des symptômes anxieux et obsessionnels-compulsifs sont présents.

Un nombre limité d'études randomisées contrôlées versus placebo ont examiné l'efficacité de cette association sur la symptomatologie psychotique des patients résistant à la clozapine.

3.3.2.2.1 – Association clozapine avec fluvoxamine

Dans deux études en ouvert (Silver et al, 1996 ; Lu et al, 2000), les auteurs ont montré que la fluvoxamine en association à la clozapine était efficace sur la symptomatologie globale. La fluvoxamine est un inhibiteur de CYP1A2, et entraîne donc une augmentation du taux plasmatique de clozapine, ce qui pourrait expliquer l'efficacité de cette association. D'autre part la fluvoxamine diminue les taux plasmatiques de norclozapine, un métabolite de la clozapine impliqué dans la prise de poids, l'hyperglycémie et la dyslipidémie (Lu et al, 2004).

3.3.2.2.2 – Association clozapine avec fluoxétine

Même si la fluoxétine augmente aussi le taux plasmatique de clozapine, l'association clozapine-fluoxétine ne semble pas efficace. Dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo (Buchanan et al, 1996), composée de 33 patients (18 dans le groupe fluoxétine, 15 dans le groupe placebo), suivis en ambulatoire pendant 8 semaines, souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif et présentant des symptômes positifs et négatifs persistants malgré un traitement par clozapine d'une durée supérieure à 6 mois, avec des posologies moyennes de 482 mg/jour pour la clozapine et de 49 mg/jour pour la fluoxétine, les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre le groupe fluoxétine et le groupe placebo, aussi bien pour les symptômes positifs que pour les symptômes négatifs de la PANSS.

3.3.2.2.3 – Association clozapine avec citalopram

Dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo (Lan et al, 2006), composée de 61 patients, suivis pendant 12 semaines, souffrant de schizophrénie résistante à la clozapine, avec des posologies moyennes de 286 mg/jour pour la clozapine et de 20 mg/jour

pour le citalopram, les auteurs ont montré une supériorité significative de l'association clozapine-citalopram par rapport au placebo pour le score global de la PANSS, avec aucune différence significative en ce qui concerne les symptômes positifs et une supériorité par rapport au placebo pour les symptômes négatifs.

3.3.2.2.4 – Association clozapine avec mirtazapine

Cette association a été étudiée dans une méta-analyse (Sommer et al, 2011), présentée dans le tableau 3 et prenant en compte les résultats de deux études (Zoccali et al, 2004 ; Berk et al, 2009). La première étude (Zoccali et al, 2004) était composée de 20 patients (10 dans le groupe mirtazapine, 10 dans le groupe placebo), suivis pendant 8 semaines, souffrant de schizophrénie et présentant des symptômes positifs et négatifs persistants malgré un traitement par clozapine en monothérapie supérieur à 1 mois. Les posologies moyennes étaient de 323 mg/jour pour la clozapine et de 30 mg/jour pour la mirtazapine. La deuxième étude (Berk et al, 2009) était composée de 15 patients (8 dans le groupe mirtazapine, 7 dans le groupe placebo), suivis pendant 6 semaines, souffrant de schizophrénie résistante à la clozapine. La posologie moyenne de mirtazapine était de 30 mg/jour. La posologie moyenne de clozapine ainsi que la durée de la monothérapie clozapine n'étaient pas précisées. Dans cette méta-analyse (Sommer et al, 2011), une grande taille d'effet a été obtenue en faveur de l'association clozapine-mirtazapine par rapport au placebo, sur la psychopathologie générale. Mais cette supériorité n'était pas significative, une étude (Zoccali et al, 2004) a montré une grande taille d'effet tandis que l'autre (Berk et al, 2009) n'a montré aucune différence par rapport au placebo. Dans cette méta-analyse aucune différence avec le placebo n'était retrouvée pour les symptômes positifs et pour les symptômes négatifs.

3.3.2.3 – Association clozapine avec d'autres classes thérapeutiques

3.3.2.3.1 – Association clozapine avec médicaments glutamatergiques

Plusieurs essais randomisés contrôlés versus placebo ont étudié l'association de clozapine avec des médicaments glutamatergiques (glycine, D-serine, D-cycloserine, ampakine CX-516, memantine, N-méthylglycine). Dans une étude randomisée contrôlée versus placebo (Goff et al, 2001) composée de 18 patients (12 dans le groupe ampakine CX-516, 6 dans le groupe placebo), suivis pendant 4 semaines, souffrant de schizophrénie et présentant des symptômes positifs et négatifs persistants malgré un traitement par clozapine

en monothérapie d'une durée supérieure à 6 mois, avec des posologies allant de 280 mg/jour à 534 mg/jour pour la clozapine et de 2700 mg/jour à 3600 mg/jour pour l'ampakine CX-516, les auteurs ont montré que l'ampakine CX-516 en association à la clozapine était supérieur au placebo sur les scores globaux de la PANSS. Cette supériorité se confirmait pour les symptômes négatifs, alors qu'il n'y avait aucune différence entre les deux groupes pour les symptômes positifs.

Les autres médicaments glutamatergiques étudiés en association avec la clozapine ne semblaient pas efficaces par rapport au placebo et certains comme la D-cycloserine aggravait même la sévérité des symptômes négatifs (Goff et al, 1999)

3.3.2.3.2 – Association clozapine avec acide éthyl-eicosapentaenoïque

Les données sur cette association sont contradictoires. Une étude randomisée contrôlée versus placebo (Fenton et al, 2001) analysant cette association était composée de 75 patients (37 dans le groupe acide éthyl-eicosapentaenoïque, 38 dans le groupe placebo), suivis pendant 16 semaines, souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif et présentant des symptômes résiduels persistants malgré un traitement antipsychotique. Sur les 75 patients de cette étude, 24 étaient traités par de la clozapine. Les résultats des patients recevant de la clozapine n'étaient pas analysés séparément. Dans cette étude les auteurs n'ont pas montré de supériorité significative de l'association antipsychotique-acide éthyl-eicosapentaenoïque par rapport au placebo.

Dans deux autres études randomisées contrôlées versus placebo (Peet et al, 2002 ; Emsley et al, 2002), les auteurs ont montré des résultats en faveur de cette association. La première étude (Peet et al, 2002) était composée de 38 patients (31 dans le groupe acide éthyl-eicosapentaenoïque, 7 dans le groupe placebo), suivis pendant 12 semaines et présentant un diagnostic de schizophrénie. La deuxième étude (Emsley et al, 2002) était composée de 18 patients (9 dans le groupe acide éthyl-eicosapentaenoïque et 9 dans le groupe placebo), suivis pendant 12 semaines, souffrant de schizophrénie et présentant des symptômes persistants après une durée minimum de 6 mois de traitement par clozapine en monothérapie.. Ces deux études comprenaient aussi des patients traités par clozapine ou par d'autres antipsychotiques, mais les résultats étaient cette fois ci analysés séparément. Dans ces études, les auteurs ont montré une supériorité de cette association par rapport au placebo sur le score total de la PANSS

3.3.2.4 – Association clozapine avec l'électroconvulsivothérapie (ECT)

Dans deux études (Kho et al, 2004 ; Masoudzadeh et al, 2007), les auteurs ont suggéré l'efficacité de l'association clozapine-ECT. La première étude (Kho et al, 2004) était un essai en ouvert composée de 11 patients, souffrant de schizophrénie résistante à la clozapine, suivis pendant 15 semaines. Une réduction des scores de la PANSS supérieure à 30% a été observée chez 8 patients sur 11. La deuxième étude (Masoudzadeh et al, 2007) était un essai comparatif composé de 18 patients (6 dans le groupe clozapine, 6 dans le groupe ECT, 6 dans le groupe clozapine-ECT), souffrant de schizophrénie résistante, suivis pendant 4 semaines. La réduction des scores de la PANSS était significativement supérieure pour le groupe clozapine-ECT par rapport au deux autres groupes. Dans ces études, les données sur les posologies et les taux plasmatiques de clozapine ainsi que sur les modalités des ECT n'étaient pas signalées.

Un possible effet synergique de cette association sur les différents systèmes de neurotransmetteurs pourrait contribuer à son effet thérapeutique (Newmann et al, 1998). Les ECT entraînent une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique, ce mécanisme pourrait favoriser un effet plus important de la clozapine sur le système nerveux central sans engendrer d'effets secondaires systémiques (Fink et al, 1998).

Partie 2 : Etude personnelle

1 – Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'analyser les pratiques de prescriptions pour des patients bénéficiant d'une association clozapine avec un autre antipsychotique dans le pôle universitaire de psychiatrie adulte du centre hospitalier Charles Perrens.

L'objectif secondaire est de mesurer les conséquences de cette association sur le plan de la tolérance et en terme d'hospitalisation.

2 – Matériel et méthode

2.1 – Schéma de l'étude

Cette étude est de nature descriptive, observationnelle, réalisé de manière rétrospective avec un recueil de données sur dossiers.

2.2 – Population

Les patients ont été recrutés au sein du pôle universitaire de psychiatrie adulte du centre hospitalier Charles Perrens. La population étudiée est composée de patients ambulatoires et hospitalisés traités par une bithérapie clozapine associée à un autre antipsychotique, quel que soit le diagnostic. L'autre antipsychotique comprend toutes les molécules de cette classe thérapeutique, exceptés les antipsychotiques à visée sédatrice (cyamémazine, lévomépromazine et loxapine).

2.3 – Outils d'évaluation

2.3.1 – Identification des patients

L'ensemble des psychiatres du pôle universitaire de psychiatrie adulte ont été contactés par email au cours du premier trimestre 2013 afin d'établir la liste complète de leurs patients ambulatoires et hospitalisés recevant la bithérapie clozapine – antipsychotique.

2.3.2 – Modalités de recueil des données

Les données ont été recueillies entre juin et septembre 2013 de manière rétrospective à l'aide d'un cahier de recueil de données (cf. Annexe). Le recueil s'est fait à partir des éléments fournis dans le dossier médico-administratif du patient. L'obtention des données s'est faite via la consultation du dossier médical informatisé (Hopital Manager) et via les données archivées au sein du pôle universitaire de psychiatrie adulte de l'hôpital Charles Perrens.

2.3.3 – Données recueillies

2.3.3.1 – Recueil des renseignements sociodémographiques

L'année de naissance, le sexe, le niveau d'étude, le statut conjugal, le statut résidentiel, la situation professionnelle et une éventuelle mesure de protection juridique ont été répertoriés.

2.3.3.2 – Recueil de l'histoire de la maladie psychiatrique

Le diagnostic psychiatrique principal retenu pour chaque patient, les antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool et aux toxiques, ainsi que les antécédents de tentative de suicide ont été répertoriés.

En ce qui concerne les hospitalisations, les données suivantes ont été recueillies en différenciant la période avant et après la bithérapie clozapine - antipsychotique: l'âge de la première hospitalisation, leur nombre, leurs durées cumulées, leurs lieux (unité conventionnelle, Unité de Soins Intensifs Psychiatriques (USIP), Unité pour Malades Difficiles (UMD)) et leurs modes (Soins Psychiatriques Libres (SPL), Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers (SPDT), soins psychiatriques sur Décision d'un Représentant de l'Etat (SPDRE)) .

2.3.3.3 – Recueil de l'histoire du traitement

Les traitements psychotropes prescrits ont été répertoriés au cours de trois périodes distinctes allant de la date de la première prescription d'antipsychotique jusqu'au moment du recueil de données. La durée de chaque période et l'âge du patient au début de chacune d'entre elles sont recueillis.

2.3.3.3.1 – Période 1 : de la première prescription d'antipsychotique jusqu'à l'introduction de clozapine

Au cours de la période 1, le nombre d'antipsychotiques prescrits a été répertorié, ainsi que la spécialité, la posologie maximale et la durée de prescription de chacun d'entre eux. Les traitements thymorégulateurs et la spécialité de chacun ainsi que la présence de traitement antidépresseur et de traitement par électroconvulsivothérapie ont aussi été recueillis

2.3.3.3.2 – Période 2 : de l'introduction de clozapine seule jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association

Au cours de la période 2, si le traitement par clozapine est discontinu, le nombre de phase de traitement, la période maximale d'interruption et le motif d'arrêt ont été répertoriés. La posologie maximale de clozapine a été recueillie, ainsi que les principaux effets secondaires indésirables rattachés à la clozapine (agranulocytose, convulsion, akathisie, prise de poids, hypersialorrhée, hyposialorrhée, constipation)

La spécialité, la posologie maximale, la durée de prescription de tous les autres psychotropes (antipsychotiques sédatifs, thymorégulateurs, antidépresseurs, benzodiazépines) et la présence de traitement par électroconvulsivothérapie ont été répertoriées.

S'il y a eu des antécédents d'association de clozapine avec un autre antipsychotique (avant l'association actuelle), le nombre de phase de traitement, la spécialité des antipsychotiques, les motifs d'arrêt et la période maximale d'interruption ont été répertoriés.

2.3.3.3.3 – Période 3 : de la prescription actuelle de bithérapie clozapine - antipsychotique jusqu'au moment du recueil de données

Au cours de la période 3, la spécialité de l'antipsychotique en association, sa posologie maximale et celle de la clozapine ont été recueillies, ainsi que les principaux effets secondaires indésirables rattachés à la clozapine. La spécialité, la posologie maximale, la durée de prescription de tous les autres psychotropes (antipsychotiques sédatifs, thymorégulateurs, antidépresseurs, benzodiazépines) et la présence de traitement par électroconvulsivothérapie ont été répertoriées.

2.3.4 – Traitement des données et analyse statistique

La saisie informatique de la base de données a été réalisée de manière anonymisée à l'aide du logiciel Excel. Des analyses descriptives ont été réalisées avec le logiciel STATA 11. Les variables qualitatives sont exprimées en fréquence, les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne.

3 – Résultats

3.1 – Population étudiée

Pendant la période d'inclusion allant de juin à septembre 2013, vingt sujets ont été inclus dans cette étude.

3.1.1 – Caractéristiques socio-démographiques

Les patients inclus sont âgés en moyenne de 39 ans (écart-type=9,7) avec des extrêmes allant de 23 à 56 ans. Les autres caractéristiques socio-démographiques sont présentées dans le tableau 4. La population se compose de 70% d'hommes et de 30% de femmes. Près de trois quarts des patients ont un niveau d'étude inférieur ou équivalent au CAP/BEP. La quasi totalité des patients sont célibataires ou séparés. Les deux tiers des patients vivent seuls dans un logement indépendant. Sur le plan professionnel, la grande majorité des patients sont inactifs et 8 sur 10 perçoivent l'Allocation aux Adultes Handicapés (AAH). La moitié de l'échantillon bénéficie d'une mesure de protection, représentée exclusivement par des curatelles.

Tableau 4 : Caractéristiques socio-démographiques

	N	%
Sexe :		
<i>Homme</i>	14	70
<i>Femme</i>	6	30
Niveau d'études :		
<i>Inférieur CAP/BEP</i>	3	15
<i>CAP/BEP</i>	11	55
<i>Bac</i>	4	20
<i>Bac+2</i>	1	5
<i>Supérieur Bac+2</i>	1	5
Statut conjugal:		
<i>Célibataire</i>	16	80
<i>Concubinage</i>	1	5
<i>Divorcé(e) ou séparé(e)</i>	3	15
Statut résidentiel:		
<i>Logement indépendant, vit seul</i>	13	65
<i>Logement indépendant, vit en couple</i>	1	5
<i>Habite chez ses parents ou d'autres membres de la famille</i>	5	25
<i>Foyer de réadaptation, d'hébergement, occupationnel</i>	1	5
Situation professionnelle :		
<i>Travail en milieu normal</i>	1	5
<i>Travail en milieu protégé</i>	1	5
<i>RSA</i>	1	5
<i>Invalidité</i>	1	5
<i>AAH</i>	16	80
Protection des biens :		
<i>Aucune</i>	10	50
<i>Curatelle</i>	10	50

CAP = Certificat d'Aptitude Professionnelle
 Bac = Baccalauréat
 RSA = Revenu de Solidarité Active

BEP = Brevet d'Etudes Professionnelles
 AAH = Allocation aux Adultes Handicapés

3.1.2 – Histoire de la maladie psychiatrique

3.1.2.1 – Antécédents psychiatriques

On retrouve dans le tableau 5 les principaux antécédents psychiatriques. Parmi les vingt patients de l'étude, la moitié d'entre eux souffrent de schizophrénie, presque autant souffrent de trouble schizo-affectif et un seul de trouble bipolaire. Plus de la moitié des patients présentent un abus ou une dépendance à une substance, avec plus d'un tiers des patients présentant un abus/dépendance à l'alcool ou au cannabis. Plus d'un tiers des patients ont réalisé une tentative de suicide.

Tableau 5 : Antécédents psychiatriques

	N	%	Moyenne (ET)
Diagnostic principal	20	54,1	
<i>Schizophrénie</i>	10	50	
<i>Trouble schizo-affectif</i>	9	45	
<i>Trouble bipolaire</i>	1	5	
Abus/dépendance substance	12	60	
<i>Cannabis</i>	7	35	
<i>Alcool</i>	7	35	
<i>Tabac</i>	9	45	
<i>Autres substances</i>	2	10	
Tentative de suicide	7	35	
<i>Age lors de la première</i>			30,8 (12,9)
<i>Nombre</i>			1,5 (0,8)

3.1.2.2 – Antécédents d'hospitalisations

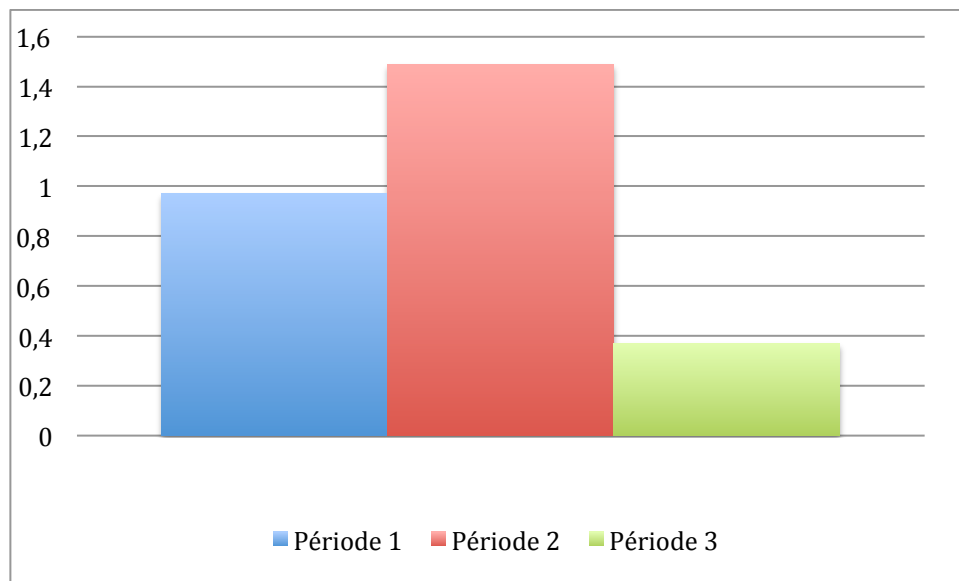
En moyenne l'âge lors de la première hospitalisation est de 24,5 ans (ET=9,4). Les antécédents d'hospitalisations en psychiatrie sont recueillis dans le tableau 6. Le nombre moyen d'hospitalisations est de 8,2 (ET=5,7), composé pour près d'un tiers par des hospitalisations sous contrainte (ASPDT/ASPDR). La durée cumulée des hospitalisations est en moyenne de 16,9 mois (ET=10,1).

Tableau 6 : Antécédents d'hospitalisations

	Moyenne (ET)
Nombre d'hospitalisation	8,2 (5,7)
Durée cumulée des hospitalisations (mois)	16,9 (10,1)
Nombre d'hospitalisation en ASPDT/ASPDR	2,5 (2,5)
Nombre d'hospitalisation en USIP/UMD	0,1 (0,3)

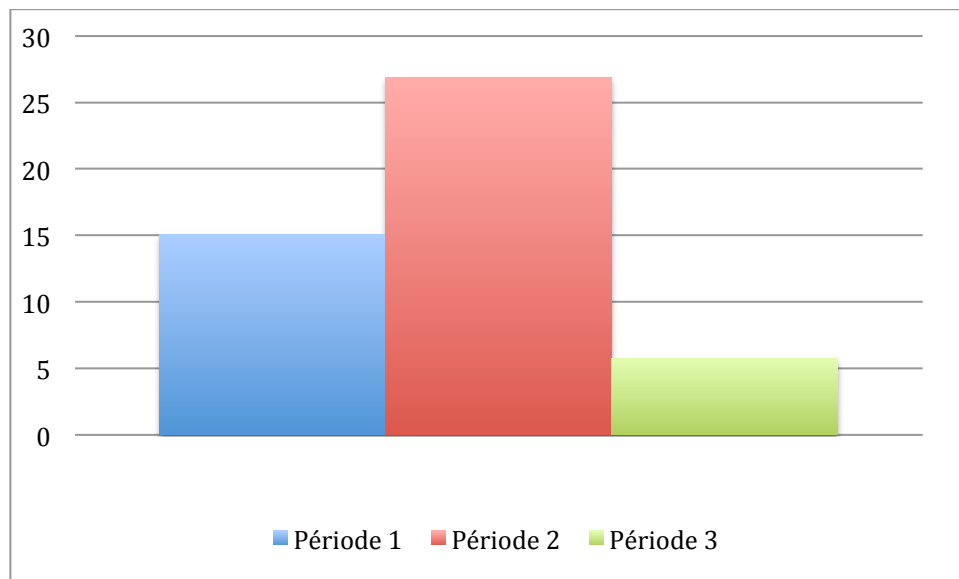
Le tableau 7 illustre le nombre moyen d'hospitalisation par an au cours des trois périodes. Par rapport à la période 1 ce ratio est augmenté de 50% pour la période 2 et est divisé par deux pour la période 3.

Tableau 7 : Nombre d'hospitalisation/an



Le tableau 8 montre la part de temps passé en hospitalisation pour chacune des trois périodes. En moyenne, les patients ont passé presque deux fois plus de temps hospitalisés au cours de la période 2 que durant la période 1. Ils ont passé en moyenne presque trois fois moins de temps en hospitalisation au cours de la période 3 que durant la période 1.

Tableau 8 : Pourcentage de temps passé hospitalisé



En prenant en compte la médiane, le nombre d'hospitalisation/an et le pourcentage de temps passé en hospitalisation sont équivalents pour les deux premières périodes. Pour ces deux ratios la médiane est nulle au cours de la période 3. (Tableau 9)

Tableau 9 : Ratios d'hospitalisation pour chaque période

	Moyenne (ET)	Médiane (Q1; Q3)
Nombre d'hospitalisation/an		
<i>Période 1</i>	0,97 (1,08)	0,63 (0,33; 1,13)
<i>Période 2</i>	1,49 (2,88)	0,65 (0,33; 1,30)
<i>Période 3</i>	0,37 (0,75)	0 (0; 0,41)
Pourcentage de temps passé hospitalisé		
<i>Période 1</i>	15,03 (18,24)	8,93 (5,30; 13)
<i>Période 2</i>	26,90 (35,55)	10,36 (5,85; 26,76)
<i>Période 3</i>	5,77 (16,77)	0 (0; 1,28)

3.2 – Histoire du traitement

3.2.1 – Période 1 : de la première prescription d'antipsychotique jusqu'à l'introduction de clozapine

La durée moyenne de cette période est de 120,2 mois (ET=88,7).

3.2.1.1 – Antipsychotiques

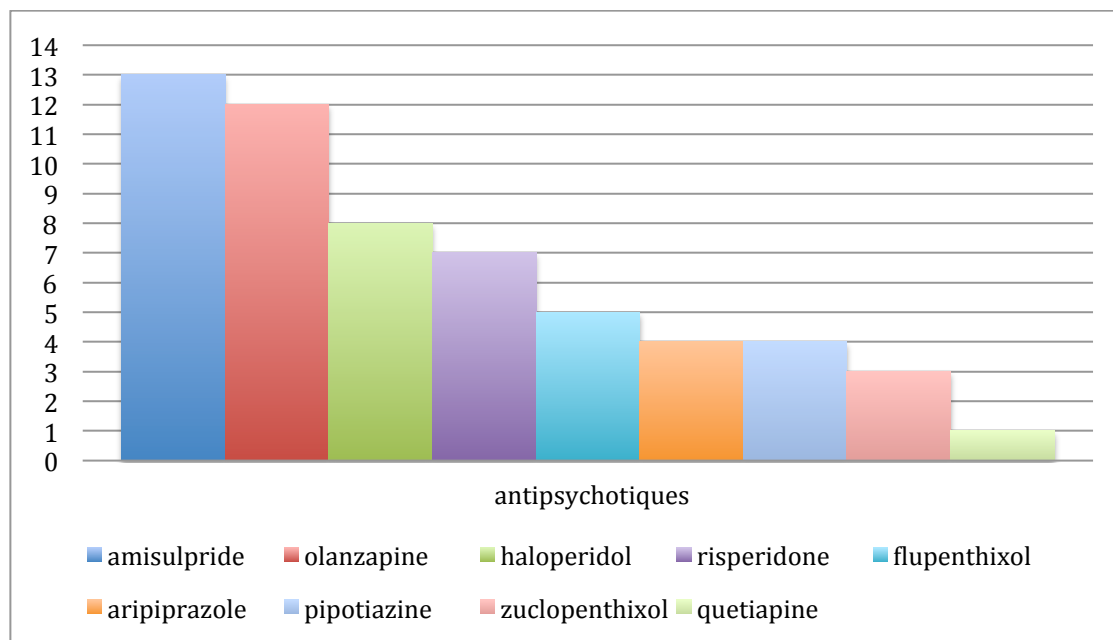
L'âge moyen d'introduction du premier antipsychotique est de 23,6 ans (ET=6,5). Les patients ont été traités en moyenne par trois antipsychotiques différents (ET=1,2) avant l'introduction de clozapine. Le tableau 10 illustre les caractéristiques de chaque antipsychotique prescrit au cours de la période 1. Parmi les neuf antipsychotiques répertoriés dans cette étude, seulement deux ont été prescrits chez plus de la moitié des patients : l'amisulpride (n=13 ; 65%) et l'olanzapine (n=12 ; 60%). Les durées de prescription sont en moyenne toutes supérieures à dix-huit mois.

Tableau 10 : Caractéristiques des antipsychotiques pendant la période 1

	N	%	Moyenne (ET)
Risperidone	7	35	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			6,2 (3,6)
<i>Durée de prescription en mois</i>			28,5 (47,8)
Olanzapine	12	60	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			20,9 (7,0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			18,4 (35,9)
Aripiprazole	4	20	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			18,3 (10,4)
<i>Durée de prescription en mois</i>			26 (8,5)
Amisulpride	13	65	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			1000 (309,8)
<i>Durée de prescription en mois</i>			31 (41,3)
Quetiapine	1	5	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			
<i>Durée de prescription en mois</i>			
Haloperidol	8	40	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			4 (2,8)
<i>Durée de prescription en mois</i>			96
Flupenthixol	5	25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			60
<i>Durée de prescription en mois</i>			18,5 (24,7)
Zuclopenthixol	3	15	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			66,6
<i>Durée de prescription en mois</i>			24,5 (29,0)
Pipotiazine	4	20	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			
<i>Durée de prescription en mois</i>			

Le tableau 11 met en évidence le classement des antipsychotiques les plus prescrits au cours de la période 1.

Tableau 11 : Nombre de patients traités, pour chaque antipsychotique, pendant la période 1



3.2.1.2 – Autres traitements psychotropes

Un peu plus de la moitié des patients ont reçu un traitement thymorégulateur, principalement du lithium et du divalproate. Pour un peu moins de la moitié d'entre eux un traitement antidépresseur a été prescrit. (Tableau 12)

Tableau 12 : Autres traitements psychotropes prescrits pendant la période 1

	N	%
Thymorégulateurs	11	55
<i>Lithium</i>	9	45
<i>Divalproate</i>	8	40
<i>Carbamazepine</i>	3	15
<i>Topiramate</i>	1	5
Antidépresseurs	8	40

3.2.1.3 – Electroconvulsivothérapie

Seulement deux patients (10%) ont bénéficié d'un traitement par électroconvulsivothérapie au cours de la période 1.

3.2.2 – Période 2 : de l'introduction de clozapine seule jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association

La durée moyenne de cette période est de 44,4 mois (ET=52,5). Parmi les vingt patients de cette étude, seize (80%) ont bénéficié d'un traitement par clozapine en monothérapie (les données de la période 2 prennent donc uniquement en compte ces patients), trois (15%) ont d'emblée eu une bithérapie. Cette donnée manque pour un patient.

3.2.2.1 – Clozapine

L'âge moyen d'introduction de clozapine est de 28 ans, la posologie maximale moyenne est de 500 mg/jour. Dans un peu plus d'un tiers des cas ce traitement est discontinu, principalement pour cause d'inobservance (Tableau 13).

Tableau 13 : Caractéristiques de la clozapine pendant la période 2

	N	%	Moyenne (ET)
Age d'introduction			28,2 (11,2)
Posologie maximale en mg/jour			503,1 (156,5)
Durée du traitement en mois			44,4 (52,5)
Traitement continu	10	62,5	
Traitement discontinu	6	37,5	
<i>Nombre de phase</i>			2,33 (0,8)
<i>Période maximale d'interruption en mois</i>			5,8 (8,1)
<i>Motifs d'arrêt :</i>			
<i>inobservance</i>	5	83,3	
<i>inefficacité</i>	1	16,7	

3.2.2.2 – Antipsychotiques sédatifs

Parmi les seize patients, la moitié ont eu au moins un antipsychotique sédatif en association, qui est la plupart du temps la cyamemazine (Tableau 14).

Tableau 14 : Caractéristiques des antipsychotiques sédatifs pendant la période 2

	N	%	Moyenne (ET)
Cyamemazine	7	43,75	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			92,9 (34,5)
<i>Durée de prescription en mois</i>			11,8 (14,4)
Levomepromazine	1	6,25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			
<i>Durée de prescription en mois</i>			
Loxapine	2	12,5	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			100 (0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			8 (4,4)

3.2.2.3 – Thymorégulateurs

Environ deux tiers des patients ont été traités par au moins un thymorégulateur. Les plus prescrits sont le lithium, pour la moitié des patients, et le divalproate, pour plus d'un tiers (Tableau 15).

Tableau 15 : Caractéristiques des thymorégulateurs pendant la période 2

	N	%	Moyenne (ET)
Lithium	8	50	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			1165,6 (160,3)
<i>Durée de prescription en mois</i>			35,1 (37,5)
Divalproate	6	37,5	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			2033,3 (476,1)
<i>Durée de prescription en mois</i>			14,8 (13,0)
Lamotrigine	3	18,75	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			366,7 (104,1)
<i>Durée de prescription en mois</i>			23,7 (13,7)
Oxcarbamazepine	1	6,25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			600 (0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			26 (0)

3.2.2.4 – Antidépresseurs

Un seul patient (6,25%) a été traité par antidépresseur au cours de cette période.

3.2.2.5 – Benzodiazépines

Trois quarts des patients (n=12) ont été traités par benzodiazépine. Le clonazepam et l'oxazepam représentent la majorité des benzodiazépines prescrites. Hormis pour l'alprazolam, les durées moyennes de prescriptions sont toutes supérieures à douze mois. (Tableau 16)

Tableau 16 : Caractéristiques des benzodiazépines pendant la période 2

	N	%	Moyenne (ET)
Diazepam	2	12,5	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			65 (21,2)
<i>Durée de prescription en mois</i>			14,5 (13,4)
Clonazepam	8	50	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			3,75 (2,3)
<i>Durée de prescription en mois</i>			18,8 (17,5)
Alprazolam	3	18,75	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			1,2 (0,7)
<i>Durée de prescription en mois</i>			4,5 (2,1)
Oxazepam	6	37,5	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			168,3 (137,3)
<i>Durée de prescription en mois</i>			12,2 (11,8)
Prazepam	1	6,25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			20 (0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			18 (0)
Chlorazepate dipotassique	1	6,25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			50 (0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			
Bromazepam	1	6,25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			4,5 (0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			18 (0)

3.2.2.6 – Electroconvulsivothérapie

Un seul patient (6,25%) a été traité par électroconvulsivothérapie au cours de cette période.

3.2.2.7 – Effets secondaires indésirables

Plus de deux tiers des patients ont présenté au moins un effet secondaire indésirable rattaché à la clozapine. Les trois principaux sont la constipation pour plus d'un tiers des patients, l'hypersialorrhée pour un peu moins d'un tiers et la sédation pour un quart. (Tableau 17)

Tableau 17 : Effets secondaires indésirables constatés pendant la période 2

	N	%
Convulsion	1	6,25
Sédation	4	25
Akathisie	2	12,5
Prise de poids	1	6,25
Hypersialorrhée	5	31,25
Hyposialorrhée	1	6,25
Constipation	6	37,5

3.2.3 – Période 3 : de la prescription actuelle de bithérapie clozapine - antipsychotique jusqu'au moment du recueil de données

La durée moyenne de cette période est de 32,25 mois (ET=34,4)

3.2.3.1 – Bithérapie clozapine – antipsychotique

L'âge moyen lors de l'introduction de cette association est de 36,6 ans (ET=10,3)

3.2.3.1.1 – Antécédents de bithérapie

Parmi les vingt patients de cette étude, huit ont déjà été traités par une association clozapine-autre antipsychotique avant la bithérapie actuelle. Cinq antipsychotiques différents ont été répertoriés, le plus prescrit est l'amisulpride qui a été utilisé en association pour trois quarts de ces patients. Le principal motif d'arrêt est l'inefficacité, l'autre motif est la prise de poids, il n'apparaît qu'une seule fois et se rattache à l'amisulpride. (Tableau 18)

Tableau 18 : Principales caractéristiques des antécédents de bithérapie

	N	%	Moyenne (ET)
Antécédents de bithérapie	8	40	
Nombre de phase de bithérapie			1,5
1	5	62,5	
2	2	25	
3	1	12,5	
Antipsychotiques utilisés en association			
<i>amisulpride</i>	6	75	
<i>aripiprazole</i>	2	25	
<i>haloperidol</i>	1	12,5	
<i>flupenthixol</i>	1	12,5	
<i>olanzapine</i>	2	25	
Période maximale d'interruption en mois			38,3
Motif d'arrêt			
<i>inefficacité</i>	11	91,7	
<i>prise de poids</i>	1	8,3	

3.2.3.1.2 – Clozapine

La posologie maximale moyenne de la clozapine au cours de la période 3 est de 375 mg/jour.

3.2.3.1.3 – Antipsychotiques en association

Au moment de l'inclusion, seul trois antipsychotiques différents sont retrouvés en association avec la clozapine parmi les vingt patients de cette étude. Les durées de prescriptions sont équivalentes pour l'amisulpride et l'aripiprazole, avec un peu plus de 24 mois. Cette durée est presque deux fois plus importante pour l'haloperidol. (Tableau 19)

Tableau 19 : Caractéristiques de l'antipsychotique en association

	N	%	Moyenne (ET)
Amisulpride	5	25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			480 (414,7)
<i>Durée de prescription en mois</i>			25,2 (30,5)
Aripiprazole	7	35	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			13,6 (5,6)
<i>Durée de prescription en mois</i>			24,4 (26,8)
Haloperidol	8	40	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			6,9 (3,4)
<i>Durée de prescription en mois</i>			43,5 (42,7)

3.2.3.2 – Antipsychotiques sédatifs

Seulement quatre patients ont été traités par un antipsychotique sédatif en plus de l'association clozapine avec un autre antipsychotique, ils ont donc reçu une trithérapie antipsychotique. Cette classe thérapeutique est représentée exclusivement par la cyamemazine. (Tableau 20)

Tableau 20 : Caractéristiques des antipsychotiques sédatifs pendant la période 3

	N	%	Moyenne (ET)
Cyamemazine	4	20	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			112,5 (129,9)
<i>Durée de prescription en mois</i>			18,75 (11,2)

3.2.3.3 – Thymorégulateurs

Douze patients (60%) ont été traités par au moins un thymorégulateur. La plupart d'entre eux ont reçu du lithium. Le divalproate et la lamotrigine ont été prescrits chez un quart des patients. (Tableau 21)

Tableau 21 : Caractéristiques des thymorégulateurs pendant la période 3

	N	%	Moyenne (ET)
Lithium	11	55	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			1047,2 (209,7)
<i>Durée de prescription en mois</i>			36,9 (43,2)
Divalproate	5	25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			2100 (418,3)
<i>Durée de prescription en mois</i>			14 (12,5)
Lamotrigine	5	25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			220 (125,5)
<i>Durée de prescription en mois</i>			20,4 (32,5)

3.2.3.4 – Antidépresseurs

Un seul patient (5%) a été traité par antidépresseur au cours de cette période.

3.2.3.5 – Benzodiazépines

Un peu moins de deux tiers des patients (n=13 ; 65%) ont été traités par benzodiazépine. Parmi les quatre benzodiazépines les plus prescrites, trois ont une durée moyenne de prescription supérieure à 24 mois. (Tableau 22)

Tableau 22 : Caractéristiques des benzodiazépines pendant la période 3

	N	%	Moyenne (ET)
Diazepam	5	25	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			17 (14,0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			32,8 (28,7)
Clonazepam	3	15	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			2,3 (1,5)
<i>Durée de prescription en mois</i>			41 (17,1)
Alprazolam	1	5	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			0,25 (0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			7 (0)
Oxazepam	4	20	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			143,75 (42,7)
<i>Durée de prescription en mois</i>			10 (7,5)
Prazepam	2	10	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			40 (0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			27,5 (7,8)
Bromazepam	1	5	
<i>Posologie maximale en mg/jour</i>			9 (0)
<i>Durée de prescription en mois</i>			1 (0)

3.2.3.6 – Electroconvulsivothérapie

Un seul patient (5%) a été traité par électroconvulsivothérapie au cours de cette période.

3.2.3.7 – Effets secondaires indésirables

Un peu moins d'un tiers des patients ont présenté au moins un effet secondaire indésirable rattaché à la clozapine. Le principal est la constipation. (Tableau 23)

Tableau 23 : Effets secondaires indésirables constatés pendant la période 3

	N	%
Sédation	2	10
Akathisie	1	5
Hypersialorrhée	2	10
Constipation	4	20

4 – Discussion

4.1 – Synthèse des principaux résultats

4.1.1 – Population étudiée

Vingt patients ayant bénéficiés d'une bithérapie clozapine – autre antipsychotique ont été inclus dans cette étude, leur âge moyen était de 39 ans et un peu plus de deux tiers étaient des hommes. La moitié de ces patients souffraient de schizophrénie, presque autant souffraient de trouble schizo-affectif et un seul de trouble bipolaire. Plus de la moitié d'entre eux présentaient un abus ou une dépendance à une substance. Ils ont été en moyenne hospitalisés 8 fois pour une durée cumulée moyenne de 17 mois et près d'un tiers de ces hospitalisations étaient sous contrainte (ASPDT/ASPDRE).

4.1.2 – Histoire du traitement

4.1.2.1 – Période 1 : de la première prescription d'antipsychotique jusqu'à l'introduction de clozapine

Cette période durait en moyenne 120 mois, l'âge moyen d'introduction du premier antipsychotique était de 24 ans. Les patients ont été traités en moyenne par trois antipsychotiques différents avant l'introduction de clozapine, pour une durée moyenne de prescription supérieure à dix-huit mois, les plus représentés étaient l'amisulpride (n=13 ; 65%) et l'olanzapine (n=12 ; 60%). Un peu plus de la moitié des patients ont reçu un traitement thymorégulateur, principalement du lithium et du divalproate, un peu moins de la moitié ont reçu un traitement antidépresseur. Seul deux patients ont bénéficié d'un traitement par électroconvulsivothérapie.

4.1.2.2 – Période 2 : de l'introduction de clozapine seule jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association

Cette période durait en moyenne 44 mois, l'âge moyen d'introduction de clozapine était de 28 ans et sa posologie maximale moyenne était de 500 mg/jour. La moitié des patients ont eu au moins un antipsychotique sédatif en association, qui était la plupart du temps la cyamemazine. Environ deux tiers ont été traités par au moins un thymorégulateur, représenté principalement par le lithium et le divalproate. Trois quarts des patients ont été traités par benzodiazépine, majoritairement par du clonazepam et de l'oxazepam. Un seul patient a été traité par un antidépresseur et un seul autre par électroconvulsivothérapie. Plus de deux tiers des patients ont présenté au moins un effet secondaire indésirable rattaché à la clozapine, les trois principaux étant la constipation pour plus d'un tiers des patients, l'hypersialorrhée pour un peu moins d'un tiers et la sédation pour un quart.

4.1.2.3 – Période 3 : de la prescription actuelle de bithérapie clozapine - antipsychotique jusqu'au moment du recueil de données

Cette période durait en moyenne 32 mois, l'âge moyen d'introduction de la bithérapie clozapine - antipsychotique était de 37 ans. Plus d'un tiers des patients ont déjà été traités par une telle bithérapie avec un autre antipsychotique en association. La posologie maximale moyenne de la clozapine était de 375 mg/jour. Lors de l'inclusion, seul trois antipsychotiques différents étaient retrouvés en association avec la clozapine : l'haloperidol avec une posologie maximale moyenne de 7 mg/jour, l'aripiprazole avec une posologie maximale moyenne de 14 mg/jour et l'amisulpride avec une posologie maximale moyenne de 480 mg/jour. Un cinquième des patients ont été traités par une trithérapie antipsychotiques, avec en plus de la bithérapie un antipsychotique sédatif, représenté exclusivement par la cyamemazine. Trois cinquièmes des patients ont été traités par au moins un thymorégulateur, principalement par du lithium. Un peu moins de deux tiers des patients ont été traités par benzodiazépine. Un seul patient a été traité par un antidépresseur et un seul autre par électroconvulsivothérapie. Un peu moins d'un tiers des patients ont présenté au moins un effet secondaire indésirable rattaché à la clozapine, le principal étant la constipation.

4.1.3 – Evolution du nombre moyen annuel d'hospitalisation

Le nombre moyen d'hospitalisation par an était augmenté de 50% pour la période 2 par rapport à la période 1 et diminuait de 50% pour la période 3 par rapport à la période 1.

En moyenne, les patients ont passé presque deux fois plus de temps hospitalisés au cours de la période 2 que durant la période 1 et presque trois fois moins de temps au cours de la période 3 que durant la période 1.

4.2 – Limites de l'étude

La première limite de cette étude est la taille de l'échantillon. Seulement 20 patients ont été inclus dans cette étude, ce qui limite la généralisation des résultats.

Il existe un biais de sélection dû au recrutement unicentrique de cette étude, qui ne permet pas d'en extrapoler les résultats. L'inclusion systématique de tous les patients du pôle universitaire de psychiatrie adulte traités par une bithérapie clozapine associée à un autre antipsychotique a permis un recrutement exhaustif, ce qui relativise ce biais de sélection.

Cette étude comporte aussi un biais de mesure. En effet les données étaient recueillies de façon rétrospective sur des dossiers datant parfois de plus de 30 ans, un nombre non négligeable d'informations se sont donc avérées manquantes.

4.3 – Interprétation des résultats

Les trois quarts des effectifs de notre étude avaient un niveau d'étude bas, ils étaient presque tous célibataires, les deux tiers vivaient seuls et la grande majorité étaient sans emploi. Ces patients, résistant à un traitement par clozapine en monothérapie, souffraient d'une pathologie psychotique sévère. Ces données soulignent donc l'importance de l'impact d'une telle pathologie sur le fonctionnement global.

Dans notre étude, le délai entre la première prescription d'antipsychotique et la prescription de clozapine était de 10 ans. Ce délai était deux fois supérieur à ceux retrouvés dans la littérature. Dans une étude (Taylor et al, 2003), les auteurs trouvaient un délai moyen de 5 ans. Cette étude était composée de 120 patients hospitalisés dans 4 centres britanniques, ayant été traités par clozapine au cours du mois d'avril 2001. Dans une étude plus récente (Howes et al, 2012) ce délai était de 4 ans. Cette étude était composée de 149 patients hospitalisés ou suivis en ambulatoires dans un centre britannique, ayant bénéficié d'un traitement par clozapine de 2006 à 2010. Cet écart peut s'expliquer par le fait que les délais pris en compte dans ces deux études (Taylor et al, 2003 ; Howes et al, 2012) correspondaient au retard de prescription de clozapine déterminé à partir du deuxième échec de traitement par antipsychotique, les auteurs se référant aux recommandations internationales (Tableau 1). Dans notre étude le temps correspondant aux deux premiers

essais d'antipsychotiques était pris en compte dans la mesure de ce délai. Certains auteurs ont montré que ce délai avait tendance à se raccourcir (Harrison et al, 2010), avec une diminution de 3 ans au cours des années 2000.

Dans notre étude, le nombre moyen d'antipsychotiques prescrits avant l'introduction de clozapine était de trois. Ce chiffre était supérieur aux recommandations internationales récentes (Tableau 1), qui préconisent toutes l'échec de deux essais d'antipsychotiques avant l'initiation d'un traitement par clozapine. Par contre ce nombre d'essais est en accord avec les données de la littérature, qui se situent entre 2,8 (Howes et al, 2012) et 4 (Taylor et al, 2003),

La posologie maximale de clozapine autorisée est de 900 mg/jour et des doses plus élevées sont parfois même nécessaires pour atteindre des taux plasmatiques supérieurs au seuil thérapeutique, en particulier pour les hommes jeunes, fumeurs (Schulte et al, 2003). Dans notre étude, la posologie maximale moyenne de clozapine en monothérapie était de 500 mg/jour. Certains patients n'ont donc peut-être pas bénéficié d'une posologie de clozapine optimale permettant d'atteindre un taux plasmatique satisfaisant.

La durée moyenne de la période allant de l'introduction de clozapine jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association était de 44 mois, ce qui est largement au dessus des recommandations retrouvées dans la littérature qui préconisent une durée de 3 à 6 mois avant de conclure à l'échec d'un traitement par clozapine (Nielsen et al, 2011). Cette durée de 44 mois couvre aussi le délai de réponse de 6 mois à 1 an du groupe de « répondeurs tardifs » identifiés par certains auteurs (Meltzer et al, 1989 et Rosenheck et al, 1999). Cette durée moyenne élevée de monothérapie clozapine doit tout d'abord être relativisée par le fait qu'un peu plus d'un tiers des patients ont eu d'autres tentatives de bithérapie clozapine-autre antipsychotique avant la bithérapie la plus récente, c'est à dire celle prise en compte dans notre étude. Une autre explication est qu'un tiers des patients ont eu en moyenne 2 phases de traitement par clozapine, avec une durée moyenne d'interruption de 6 mois. Enfin, certains patients peuvent répondre favorablement à la clozapine dans un premier temps pour ensuite échapper à ce traitement.

Lors de la période allant de l'introduction de clozapine jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association, la moitié des patients ont reçu un antipsychotique sédatif (cyamémazine, lévomépromazine et loxapine) en association à la clozapine, ce qui au sens strict constituait une bithérapie antipsychotique. Au cours de la période allant de la prescription actuelle de l'association clozapine-autre antipsychotique jusqu'au moment du recueil de données, un cinquième des patients étaient traités par une trithérapie antipsychotique (un antipsychotique sédatif en plus de la bithérapie clozapine-autre

antipsychotique). Cette diminution du nombre de patients traités par antipsychotiques sédatifs peut s'expliquer par une plus grande réticence des prescripteurs à associer trois antipsychotiques ou encore par une plus grande efficacité de l'association clozapine avec un autre antipsychotique par rapport à la monothérapie clozapine sur les symptômes d'agitation ou d'anxiété. Les durées moyennes de prescription de ces antipsychotiques sédatifs représentaient un quart de la durée de la monothérapie clozapine et la moitié de la durée de la bithérapie clozapine-autre antipsychotique. Ce résultat est en faveur de prescriptions d'antipsychotiques sédatifs qui se limitent à traiter des symptômes aigus et transitoires.

Au cours des 3 périodes, entre un peu plus de la moitié et un peu moins de deux tiers des patients ont été traités par un thymorégulateur. Les traitements thymorégulateurs en association à la clozapine sont souvent utilisés pour traiter les symptômes thymiques des patients souffrant de trouble schizo-affectif (Porcelli et al, 2011) Or, dans notre étude, cette proportion de patients traités par thymorégulateurs correspondait quasiment au nombre de patients souffrant de trouble schizo-affectif ou de trouble bipolaire qui représentaient la moitié de l'échantillon.

Dans notre étude les traitements thymorégulateurs étaient principalement représentés par le lithium, la lamotrigine et le divalproate. Sur la base d'études randomisées contrôlées versus placebo, deux méta-analyses ont rapporté des résultats contradictoires au sujet de l'association clozapine-lamotrigine (Porcelli et al, 2011 ; Sommer et al, 2011). En ce qui concerne l'association clozapine-lithium, une étude randomisée contrôlée versus placebo (Small et al, 2003) a rapporté un résultat en faveur de cette association mais seulement pour les patients souffrant de trouble schizo-affectif. Aucune étude randomisée contrôlée versus placebo n'a été réalisée pour l'association clozapine-divalproate.

Les trois quart des patients ont été traités par benzodiazépines au cours de la période allant de l'introduction de clozapine jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association, cette proportion passait à un peu moins de deux tiers pendant la période correspondant à la bithérapie actuelle clozapine-autre antipsychotique. Les données de la littérature rapportent des taux beaucoup plus bas, dans une étude (Frankenburg et al, 1992) composée de 200 patients traités par clozapine, suivi pendant 10 ans, aux Etats-Unis, un peu plus d'un tiers de ces patients recevaient un traitement par benzodiazépine associé à de la clozapine. Dans d'autres pays, des auteurs rapportaient des chiffres encore plus bas, 28% au Danemark (Peacock et al, 1994) et 17% en Angleterre (Naber et al, 1992). Cette différence significative pourrait s'expliquer par le fait que les patients de ces études (Frankenburg et al, 1992 ; Peacock et al, 1994 ; Naber et al, 1992) avaient des diagnostics de schizophrénie résistante, alors que ceux de notre étude souffraient de schizophrénie

résistante à la clozapine. Pour ce groupe particulier de patients, les symptômes anxieux ou encore d'agitation pourraient être plus intenses ou en tout cas moins bien contrôlés par la clozapine.

Plus de deux tiers des patients ont présenté au moins un effet secondaire indésirable rattaché à la clozapine au cours de la période allant de l'introduction de clozapine jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association. Ce taux diminuait à un tiers des patients pendant la période correspondant à la prescription actuelle de bithérapie clozapine-autre antipsychotique. Les effets secondaires indésirables rapportés les plus fréquents étaient la constipation, la sédation et l'hypersialorrhée. La principale explication de cette amélioration de la tolérance est la différence de posologie maximale moyenne de clozapine entre ces deux périodes. En effet au cours de la période allant de l'introduction de clozapine jusqu'à la prescription d'un autre antipsychotique en association, la posologie moyenne de clozapine était de 500 mg/jour alors qu'elle était de 375 mg/jour durant la période correspondant à la bithérapie actuelle clozapine-autre antipsychotique. Ce qui concorde avec les données de la littérature, dans une étude (Nielsen et al, 2011), les auteurs ont montré que certains effets secondaires provoqués par la clozapine (dont la constipation, la sédation et l'hypersialorrhée), étaient dose dépendants. Cet effet bénéfique sur la tolérance, attribuée à la baisse de la posologie de clozapine, semble d'autant plus important qu'un autre antipsychotique, potentiellement pourvoyeur d'effets secondaires indésirables, était prescrit en association.

Parmi les 20 patients de cette étude, trois antipsychotiques différents ont été retrouvés en association à la clozapine au moment de l'inclusion.

L'association la plus représentée était la bithérapie clozapine-haloperidol (40%), avec une posologie moyenne d'haloperidol de 7 mg/jour. Dans la littérature, seuls des rapports de cas (Rajarethinam et al, 2003) étaient en faveur de cette association. Dans la seule étude randomisée contrôlée versus placebo (Mossaheb et al, 2006), les auteurs ne montraient pas de différence entre le groupe haloperidol et le groupe placebo. Cette étude ne comportait que 2 patients dans le groupe halopéridol et 8 dans le groupe placebo. Aucune conclusion sur l'efficacité de cette association ne peut être apportée sur la base de rapports de cas ou d'une étude randomisée contrôlée versus placebo avec un si faible effectif.

Ensuite, la deuxième association la plus représentée était la bithérapie clozapine-aripiprazole (35%), avec une posologie moyenne d'aripiprazole de 14 mg/jour. Cette association a été plus étudiée que la précédente dans la littérature et les données sont contradictoires. Dans deux études randomisées, contrôlées versus placebo (Chang et al, 2008 ; Fleischhacker et al, 2010), présentées dans le tableau 2, les auteurs n'ont pas montré

de supériorité de cette association par rapport au placebo pour la psychopathologie générale alors que dans une autre étude randomisée, contrôlée versus placebo (Muscatello et al, 2011), les auteurs ont montré une supériorité de cette association sur la psychopathologie générale. Certains auteurs (Chang et al, 2008) ont montré un bénéfice de cette association par rapport au placebo sur la symptomatologie négative, d'autres (Muscatello et al, 2011) sur la symptomatologie positive. Au vu de ces divergences, il n'est pas possible d'établir de conclusions sur l'efficacité de cette association. Par contre, en ce qui concerne la tolérance, cette association semble apporter un bénéfice. Dans deux études (Stoner et al, 2007 ; Fleischhacker et al, 2010), les auteurs ont montré que l'association clozapine-aripiprazole améliorait les paramètres métaboliques initialement aggravés par la clozapine en monothérapie.

Enfin, la dernière association retrouvée dans cette étude était la bithérapie clozapine-amisulpride (25%), avec une posologie moyenne de 480 mg/jour. Dans la littérature, quelques études en ouvert ont suggéré l'efficacité de cette association (Munro et al, 2004). Dans la seule étude randomisée contrôlée versus placebo qui analyse cette association (Assion et al, 2008), les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre le groupe amisulpride et le groupe placebo, aussi bien sur la psychopathologie générale que sur les symptômes positifs et négatifs. Par contre une différence significative en faveur du groupe amisulpride était retrouvée sur les échelles de fonctionnement global, de sévérité des symptômes et de symptômes dépressifs. Encore une fois il n'est pas possible de conclure sur un éventuel bénéfice apporté par cette association, pour cela d'autres études randomisées contrôlées versus placebo seraient nécessaires.

Dans notre étude, les patients avaient un ratio du nombre d'hospitalisation par an 50% plus important ainsi qu'une part de temps passé en hospitalisation deux fois plus importante pendant la période allant de l'introduction de clozapine jusqu'à l'association d'un autre antipsychotique que pendant la période allant de la première prescription d'antipsychotique jusqu'à l'introduction de clozapine. Les patients de cette étude étaient résistants au traitement par clozapine et n'obtenaient donc pas ou peu de bénéfices de ce traitement, ce qui explique l'augmentation du nombre et de la durée cumulée d'hospitalisations au cours de la période de monothérapie clozapine.

Au cours de la période correspondant à la bithérapie actuelle clozapine–autre antipsychotique, le ratio du nombre d'hospitalisations par an était deux fois moins important que pendant la période allant de la première prescription d'antipsychotique jusqu'à l'introduction de clozapine et quatre fois moins important que durant la période allant de l'introduction de clozapine jusqu'à l'association d'un autre antipsychotique. La part de temps passé en hospitalisation au cours de la période correspondant à la bithérapie actuelle

clozapine–autre antipsychotique était trois fois moins importante que pendant la période allant de la première prescription d'antipsychotique jusqu'à l'introduction de clozapine et cinq fois moins importante que durant la période allant de l'introduction de clozapine jusqu'à l'association d'un autre antipsychotique. Ces résultats suggèrent un bénéfice de l'association d'un antipsychotique à la clozapine pour les patients de notre étude.

Conclusion

Parmi toutes les associations clozapine-antipsychotique présentées dans ce travail pour le traitement des patients souffrant de schizophrénie résistante à la clozapine, il n'y a aucune preuve scientifique solide en faveur d'une stratégie en particulier. Même si des études concluent à l'efficacité de certaines associations, ces résultats sont basés soit sur des études en ouvert soit sur une seule étude randomisée contrôlée versus placebo. A ce jour, les données les plus solides sont celles suggérant que des stratégies d'association d'aripiprazole ou d'amisulpride à la clozapine pourraient apporter un bénéfice à certains patients.

Au travers de notre étude observationnelle, nous avons pu constater que par rapport à la monothérapie clozapine, la mise en place d'une bithérapie clozapine-antipsychotique occasionnait une diminution des prescriptions d'autres psychotropes, notamment les antipsychotiques sédatifs et les benzodiazépines, ainsi qu'une diminution significative de la posologie de clozapine, avec une diminution de la fréquence d'effets secondaires indésirables. L'association d'un antipsychotique à la clozapine entraînait une diminution du nombre et de la durée des hospitalisations par rapport à la période où la clozapine était prescrite en monothérapie. Pour les patients de notre étude, l'ajout d'un antipsychotique (aripiprazole ou amisulpride ou haloperidol) à la clozapine a donc apporté un bénéfice.

En prenant en compte les résultats de notre étude et malgré ses limites, il paraît intéressant d'identifier plus précisément les facteurs prédictifs permettant de repérer les patients hyper-résistants les plus susceptibles de bénéficier d'une bithérapie clozapine-antipsychotique ainsi que les facteurs prédictifs permettant de sélectionner l'antipsychotique le plus approprié.

Annexe

Cahier d'inclusion

Date: /_/_/2013/

Nom du patient : _____(trois première lettres)

Prénom : _____

Psychiatre du pôle assurant le suivi : _____

Critères d'inclusion

Prescription actuelle bithérapie clozapine + un autre antipsychotique (CLZ + AAP)

AAP parmi: risperidone; olanzapine; aripiprazole; quetiapine; amisulpride; haloperidol; flupenthixol; zuclophenthixol

Au sein du pôle universitaire G05-G06 du CH Charles Perrens

Actuellement hospitalisé Actuellement suivi ambulatoire

Informations démographiques

Année naissance |__|__|

Femme Homme

Niveau d'étude

inférieur CAP/BEP Bac + 2
 CAP/BEP supérieur Bac + 2
 Bac
 Pas d'information

Satut conjugal

célibataire divorcé(e) ou séparé(e) d'un(e) concubin(e)
 marié(e) veuf(ve)
 concubinage pas d'information

Statut résidentiel

Logement indépendant, vit seul en couple autre
 Habite chez ses parents ou chez d'autres membres de la famille
 Habite chez des personnes n'appartenant pas à sa famille
 Foyer de réadaptation, d'hébergement, occupationnel
 SDF
 Autre (hôtel, maison de retraite)
 Pas d'information

Situation professionnelle actuelle

Travaille en milieu normal en milieu protégé
 Chômeur RSA Invalidité AAH
 Etudiant ou lycéen Femme au foyer Retraité Autre (préciser)

Mesure de protection juridique

Sauvegarde de justice
 Curatelle
 Tutelle
 Aucun

Histoire de la maladie psychiatrique

Diagnostic psychiatrique principal CIM-10 F |__ __|

Abus/dépendance

Abus/dépendance cannabis oui non pas d'information
Abus/dépendance alcool oui non pas d'information
Abus/dépendance tabac oui non pas d'information
Abus/dépendance à d'autres substances.....

A réalisé une tentative de suicide oui non

Si oui, âge lors de la première |__|__| pas d'information
Nombre de tentatives de suicide |__|__| pas d'information

Hospitalisations

Première hospitalisation : âge |__|__| date __/__/__

Nombre d'hospitalisations |__|__|
Période 1 |__|__| Période 2 |__|__| Période 3 |__|__|

Durée cumulée des hospitalisations (en mois) |__|__|
Période 1 |__|__| Période 2 |__|__| Période 3 |__|__|

Nombre d'hospitalisations en HDT/ASPDT ou HO/ASPDRE |__|__|
Période 1 |__|__| Période 2 |__|__| Période 3 |__|__|

Nombre d'hospitalisations en USIP |__|__|
Période 1 |__|__| Période 2 |__|__| Période 3 |__|__|

Nombre d'hospitalisations en UMD |__|__|
Période 1 |__|__| Période 2 |__|__| Période 3 |__|__|

Histoire du traitement

Période avant l'introduction actuelle de clozapine (Période 1):

Date d'introduction du premier AP __/__/__ âge |__|__

Durée entre la première prescription d'AP et l'introduction de CLZ |__|__| mois

Combien d'AP 0 1 2 3 4 5 6

Spécialité (DCI)	Posologie maximale	Durée (mois)

Autres traitements psychotropes :

- Thymorégulateurs : oui non

Si oui le(s)quel(s) : _____

Date de la première prescription : __/__/__

- Antidépresseurs : oui non

Date de la première prescription : __/__/__

- ECT oui non

Introduction de CLZ seul

Ou d'emblée bithérapie CLZ + AAP

Période clozapine seul (Période 2):

Date introduction CLZ seul __/__/__ âge |__|

Durée du traitement par CLZ seul |__| mois

Continu Discontinu

Si discontinu

Nombre de phase de traitement par CLZ seul |__|

Période maximale d'interruption |__| mois

Motifs d'arrêt : _____

Jusqu'à quelle posologie |__|_|__|mg/jour

Autres traitements psychotropes

Antipsychotiques sédatifs

Spécialité (DCI)	Posologie maximale	Durée

Thymorégulateurs

Spécialité (DCI)	Posologie maximale	Durée

Antidépresseurs

Spécialité (DCI)	Posologie maximale	Durée

Benzodiazépines

Spécialité (DCI)	Posologie maximale	Durée

• ECT oui non

• Effets secondaires oui non

Si oui le(s)quel(s) : _____

Période clozapine + autre antipsychotique (Période 3):

Date d'introduction association actuelle CLZ + AAP __/__/__ âge |__|__|

Antécédent d'association Première association

Si antécédent d'association

Nombre de phase de traitement par CLZ + AAP |__|

Période maximale d'interruption |__|__| mois

Motifs d'arrêt : _____

Durée du traitement par CLZ + AAP |__|__| mois (association actuelle)

AAP: risperidone olanzapine aripiprazole quetiapine amisulpride
haloperidol
 autre (préciser) _____

Jusqu'à quelle posologie pour la CLZ |__|__|__|mg/jour

Jusqu'à quelle posologie pour l'AAP |__|__|__|mg/jour

Changement d'AAP Oui Non

Avec risperidone olanzapine aripiprazole quetiapine amisulpride
haloperidol
 autre (préciser) _____

- Autres traitements psychotropes

Antipsychotiques sédatifs

Spécialité (DCI)	Posologie	Durée

Thymorégulateurs

Spécialité (DCI)	Posologie	Durée

Antidépresseurs

Spécialité (DCI)	Posologie	Durée

Benzodiazépines

Spécialité (DCI)	Posologie	Durée

• ECT oui non

• Effets secondaires oui non

Si oui le(s)quel(s) : _____

Bibliographie

Agid O, Kapur S, Arenovich T, et al. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1228–35.

Agid O, Schulze L, Arenovich T, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1017–22.

Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:24–28.

Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:342–348.

Baptista T, Rangel N, Fernandez V et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;93:99–108.

Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009;35:458–468.

Bardenat C, Sutter J. Un cas de résistance à l'insuline dans le traitement de la schizophrénie. *Congrès des aliénistes. Alger (1938)*, pp. 346–349.

Barnes TR, McEvedy CJ. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. *Int Clin Psychopharmacol*, 11 (Suppl 2) (1996), pp. 67–71

Bell R, McLaren A, Galanos J, Copolov D. The clinical use of plasma clozapine levels. *Aust N Z J Psychiatry* 1998;32:567–574.

Bender S, Linka T, Wolstein J, Gehendges S, Paulus HJ, Schall U, Gastpar M. Safety and efficacy of combined clozapine–lithium pharmacotherapy. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 7 (2004), pp. 59–63.

Berk M, Gama CS, Sundram S, Hustig H, Koopowitz L, D'Souza R, Malloy H, Rowland C, Monkhouse A, Bole F, Sathiyamoorthy S, Piskulic D, Dodd S. Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Hum. Psychopharmacol.*, 24 (2009), pp. 233–238.

Borentain S, Millet B, Olie JP. Cardiac risk at the onset of treatment in patients treated with benzodiazepines and clozapine. *Eur Psychiatry* 2002;17:419–420.

Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16(4):551.

Brenner HD, Merlo MC. Definition of therapy resistant schizophrenia and its assessment. *Eur Psychiatry*. 1995;10:11s–7s.

Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 153 (1996), pp. 1625–1627.

Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W, Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010, 36(1):71-93.

Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr. Bull.*, 27 (2001), pp. 615–628.

Carpenter WT Jr., Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA. Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 152 (1995), pp. 827–832.

Carpenter WT Jr, Zito JM, Vitrai J, Volavka J: Hypothesis testing: is clozapine's superior efficacy dependent on moderate D2 receptor occupancy? *Biol Psychiatry* 1998; 43:79–83.

Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001.

Chang JS, Ahn YM, Park HJ *et al.* Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:720–731.

Conley RR, Kelly DL, Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2001Dec 1;50:1189-911.

Conley RR, Carpenter WT Jr., Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am. J. Psychiatry*, 154 (1997), pp. 1243–1247.

Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443–457.

Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Johnston A, Flanagan RJ. Plasma clozapine and norclozapine in patients prescribed different brands of clozapine (Clozaril, Denzapine, and Zaponex). *Ther Drug Monit* 2010;32:624–627.

Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br. Med. J*, 280 (1980), pp. 66–68.

Csernansky JG, Yesavage JA, Maloney W, Kaplan J. The treatment response scale: a retrospective method of assessing response to neuroleptics. *Am J Psychiatry*. 1983;140(9):1210-3.

Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J. Psychiatry Res*, 11 (1974), pp. 65–69.

Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:192–208.

Deniker P, Ginestet D. Les effets psychiques des neuroleptiques. *Confrontations psychiatriques*, 13 (1973), pp. 135–153.

Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991;41:369–371.

Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995.

Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Mental Health* 2014;17:33-37 doi:10.1136/eb-2014-101813.

Donlon PT, Hopkin JT, Tupin JP, Wicks JJ, Wahba M, Meadow A. Haloperidol for acute schizophrenic patients. An evaluation of three oral regimens. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:691–695.

Dursun SM, Devarajan S. Clozapine weight gain, plus topiramate weight loss. *Can J Psychiatry* 2000;45:198.

Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Regensburg SJ: Randomized placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J. Psychiatry* 2002; 159:1596-1598.

Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, Esposito G, Pinto A, De Simone L, Bencivenga R, Maj M. Is the time course of clozapine response correlated to the time course of clozapine plasma levels? A one-year prospective study in drug-resistant patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 27 (2002), pp. 1050–1055.

Fakra, E. and Azorin, J.-M. (2012) Clozapine for the treatment of schizophrenia *Expert Opin. Pharmacother.* 13, 1923–1935.

Farde L et al (1992). Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extra-pyramidal side effects. *Arch Gen Psy*, 49: 538-44.

Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M: A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:2071-2074.

Fleischhacker WW, Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Lieberman JA, Pollack S, Safferman AZ, Kane JM. Clozapine dose in the United States and Europe: implications for therapeutic and adverse effects. *J. Clin. Psychiatry*, 55 (Suppl B) (1994), pp. 78–81.

Fleischhacker WW, Heikkinen T, Olie JP *et al.* Weight change on aripiprazole-clozapine combination in schizophrenic patients with weight gain and suboptimal response on clozapine: 16-week double-blind study. *Eur Psychiatry* 2008;23(Suppl 2):S114–S115.

Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie JP *et al.* Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1115–1125.

Flynn SW, Altman S, MacEwan GW, Black LL, Greenidge LL, Honer WG. Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with olanzapine. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 17 (1997), pp. 494–495.

Frankenburg F, Baldessarini RJ. Clozapine — a novel antipsychotic [letter]. *N Engl J Med* 1991; 325: 518.

Freudenreich, D.C. Goff. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr. Scand.*, 106 (2002), pp. 323–330.

Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;92:90–94.

Friedman JI, Lindenmayer JP, Alcantara F *et al.* Pimozide Augmentation of Clozapine Inpatients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder Unresponsive to Clozapine Monotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1289–1295.

Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, *et al.* International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686–93.

Giegling, A. Drago, M. Schafer, H.J. Moller, D. Rujescu, A. Serretti. Interaction of haloperidol plasma level and antipsychotic effect in early phases of acute psychosis treatment. *J Psychiatr Res*, 44 (2010), pp. 487–492.

Girgis RR, Javitch JA, Lieberman JA. Antipsychotic drug mechanisms: links between therapeutic effects, metabolic side effects and the insulin signaling pathway. *Mol Psychiatry* 2008;13:918-29.

Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of d-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 45 (1999), pp. 512–514.

Goff DC, Leahy L, Berman I, Posever T, Herz L, Leon AC, Johnson SA, Lynch G. A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21 (2001), pp. 484–487.

Goff DC, Keefe R, Citrome L, Davy K, Krystal JH, Large C, Thompson TR, Volavka J, Webster EL. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 27 (2007), pp. 582–589.

Goff DC, Hill M, Freudenreich O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(Suppl 2):20–6.

Grunder G, Hippus H, Carlsson A. The “atypicality” of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:197-202.

Guillon C, Kinowski JM, Abbar M, Chabrand P, Bressolle F. Clozapine and metabolite concentrations during treatment of patients with chronic schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 1999;39:721–728.

Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann. Clin. Psychiatry*, 10 (1998), pp. 113–115.

Harrison J, Janlov M, Wheeler AJ. Patterns of clozapine prescribing in a mental health service in New Zealand. *Pharm World Sci* 2010; 32: 503–11.

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:318–78.

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235.

Hippus H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl.12); 22- 23.

Honer WG, Thornton AE, Chen EY et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:472–482.

Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry*. 2012 Dec;201(6):481-5. doi: 10.1192/bjp.bp.111.105833. Epub 2012 Sep 6.

Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:130–136.

Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bacchetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv.* 1995 Aug;46(8):801-6.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45 (1988), pp. 789–796.

Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19 (1993), pp. 287–302
Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-9.

Kapur S, Arenovich T, Agid O, et al. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry* 2005;162:939–46.

Kelly DL, Conley RR, Feldman S, Yu Y, McMahon RP, Richardson CM. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr. Q.*, 77 (2006), pp. 81–95.

Khan AY, Preskorn SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005; 11 : 289–301.

Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, Babuskova D, Zwinderman AH, Linszen DH. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia — an open label study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 254 (2004), pp. 372–379.

Kinon B, Kane JM, Perovish R (1992). Influence of neuroleptic dose and class in treatment-resistant schizophrenia relapse. Presented at the 32nd Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, Key Biscane, FL.

Kinon BJ, Kane JM, John C, Treatment of neuroleptic resistant schizophrenia relapse. *Psychopharmacology Bulletin* 1993.

Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:392–400.

Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Roukas DK. Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur. Psychiatry*, 20 (2005), pp. 409–415.

Kramer I, Rauber-Luthy C, Kupferschmidt H, Krahenbuhl S, Ceschi A. Minimal dose for severe poisoning and influencing factors in acute human clozapine intoxication: a 13-year retrospective study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33:230–234.

Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blanaru M, Javitt DC, Heresco-Levy U. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 56 (2004), pp. 441–446.

Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, Kane JM, Lieberman JA. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 152 (1995), pp. 179–182.

Lam YW, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C. Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry* 2001;5:18–22.discussion 3–4.

Lan GX, Li ZC, Li L. A randomized, placebo-controlled clinical trial of combined citalopram and clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Chin Ment Health J.* 2006;20:696–698.

Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl 2):1–56.

Leucht S, Busch R, Kissling W, et al. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:352–60.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951–62.

Leucht S, Heres S, Kissling W, et al. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81:e1–13.

Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am. J. Psychiatry*, 151 (1994), pp. 1744–1752.

Lôo H, Zarifian E. Limites d'efficacité des chimiothérapies. Rapport de thérapeutique. Congrès de neurologie et de psychiatrie de langue française 75^e session. Limoges (1977), pp. 1–57.

Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother.* 2010 Apr;44(4):727-32. doi: 10.1345/aph.1M398. Epub 2010 Mar 16.

Lu ML, Lane HY, Chen KP, Jann MW, Su MH, Chang WH. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients *J. Clin. Psychiatry*, 61 (2000), pp. 594–599.

Lu ML, LaneHY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J. Clin. Psychiatry*, 65 (2004), pp. 766–771.

Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, Romeyer F, Kapur S. Differential Effects of Aripiprazole on D2, 5-HT2, and 5-HT1A Receptor Occupancy in Patients With Schizophrenia: a Triple Tracer PET Study. *Am J Psychiatry* 2007;164:1411–1417.

Marinkovic D, Timotijevic I, Babinski T, Totic S, Paunovic VR. The side-effects of clozapine: a four year follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:537–544.

Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak. J. Biol. Sci.*, 10 (2007), pp. 4287–4290.

May PR, Dencker SJ, Hubbard JW. A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders. In: Dencker SJ, Kulhanek F, editors. *Treatment Resistance in Schizophrenia*. Braunschweig/Wiesbaden: Viewag Verlag; 1988. p. 22-3.

McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600–10.

Mcgurk SR, Green MF, Wirshing WC et al. Antipsychotic and anticholinergic effects on two types of spatial memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;68:225–233.

Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)*, 99 (Suppl) (1989), pp. S68–S72.

Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp. Community Psychiatry*, 41 (1990), pp. 892–897.

Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, et al. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1159-72.

Mofsen R, Balter J. Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. *Clin Ther* 2001; 23:1720–1731.

Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller DD, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*. 2007 Nov;68(11):1751-62.

Mossaheb N, Sacher J, Wiesegeger G *et al.* Haloperidol in combination with clozapine in treatment-refractory patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(Suppl 4):416.

Munro J, Matthiasson P, Osborne S, et al. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 292–8.

Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G *et al.* Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011;127:93–99.

Muscatello M, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Bellinghieri P, Scimeca G, Cacciola M, Campolo D, Settineri S, Zoccali R. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* (2011). (2)

Naber D, Holzbach R, Perro C, et al. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *Br J Psychiatry* 1992; 17: 54–9.

Newman ME, Gur E, Shapira B, Lerer B. Neurochemical mechanisms of action of ECS: evidence from in vivo studies. *J. ECT*, 14 (1998), pp. 153–171.

Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naive schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997–2004.

Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123 (2011), pp. 411–422.

Nielsen J, Emborg C, Gydesen S *et al.* Augmenting clozapine with sertindole: a double blinded randomized placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2011 (2)

Paton C. Generic clozapine: outcomes after switching formulations. *Br J Psychiatry* 2006;189:184–185.

Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:198–204.

Peacock L, Gerlach J. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 44–9.

Peet M, Horrobin DF (E-E Multicentre Study Group): A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* 2002; 36:7-18.

Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 148 (1991), pp. 231–235.

Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW. Clozapine, single photon emission tomography, and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet* 1992;340:199–202.

Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, Richmond G, Carreon D, Sitanggan K, Gerber B et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 55 (Suppl B) (1994), pp. 133–136.

Potter WZ, Ko GN, Zhang LD, Yan WW. Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99(Suppl 1):S87–S91.

Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012 Mar;22(3):165-82. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.005. Epub 2011 Sep 9. Review.

Praharaj SK, Verma P, Roy D, Singh A. Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhea? *J Psychopharmacol* 2005;19:426–428.

Raggi MA, Mandrioli R, Sabbioni C, Pucci V. Atypical antipsychotics: pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. *Curr Med Chem* 2004;11:279–296.

Rajarethinam R, Gilani S, Tancer M, DeQuardo J. Augmentation of clozapine partial responders with conventional antipsychotics. *Schizophr. Res.*, 60 (2003), pp. 97–98.

Risby ED, Epstein CM, Jewart RD et al. Clozapine-induced EEG abnormalities and clinical response to clozapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:466–470.

Rosenheck R, Evans D, Herz L, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Charney D. How long to wait for a response to clozapine: a comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 25 (1999), pp. 709–719.

Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 123 (2010), pp. 225–233.

Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:607–618.

Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D *et al.* Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569–573.

Silver H, Kushnir M, Kaplan A. Fluvoxamine augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: an open pilot study. *Biol. Psychiatry*, 40 (1996), pp. 671–674.

Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23 (2003), pp. 223–228.

Sobow T, Magierski R, Kloszewska I. Risperidone as adjunctive therapy in clozapine treatment of refractory schizophrenia: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trial. *Post Psychiatr Neurol* 2009;18:333–337.

Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: a Quantitative Literature Review. *Schizophr Bull* 2011.

Spina E, Avenoso A, Facciola G et al. Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:141–145.

Stone JM, Pilowsky LS. Antipsychotic drug action: targets for drug discovery with neurochemical imaging. *Expert Rev Neurother* 2006;6:57-64.

Stoner SC, Dahmen MM, Berges A, Petry WM. Augmentation of aripiprazole with low-dose clozapine. *Pharmacotherapy* 2007;27:1599–1602.

Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, et al. How effective is it to sequentially switch among olanzapine, quetiapine and risperidone? A randomized, open-label study of algorithm-based antipsychotic treatment to patients with symptomatic schizophrenia in the real-world clinical setting. *Psychopharmacol* 2007.

Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res* 2011;133:54–62.

Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 30–4.

Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:419–425.

Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012 : 125 : 15–24.

Takahashi H, Yoshida K, Ishigooka J, et al. Switching to risperidone after unsuccessful treatment of olanzapine in the first-episode schizophrenia: an open trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1067–72.

Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M, Toivonen P, Wahlbeck K, Putkonen A. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol. Psychiatry*, 54 (2003), pp. 1241–1248.

Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvarinen S, Eronen M, Putkonen H, Takala P, Mehtonen OP, Puck M, Oksanen J, Koskelainen P, Joffe G, Aer J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Tupala E. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J. Clin. Psychiatry*, 66 (2005), pp. 1012–1015.

Trappler B, Kwong V, Leeman CP. Therapeutic effect of clozapine at an unusually high plasma level. *Am J Psychiatry* 1996;153:133–134.

Truffinet P, Tamminga CA, Fabre LF, Meltzer HY, Rivière ME, Papillon-Downey C: Placebo-controlled study of the D₄/5-HT_{2A} antagonist fananserin in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:419–425.

Vanderzwaag C, Mcgee M, Mcevoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1579–1584.

Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.

Weiner E, Conley RR, Ball MP *et al.* Adjunctive Risperidone for Partially Responsive People with Schizophrenia Treated with Clozapine. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2274–2283.

Wilkins-Ho M, Hollander Y. Toxic delirium with low-dose clozapine. *Can J Psychiatry* 1997;42:429–430.

Williams L, Newton G, Roberts K, Finlayson S, Brabbins C. Clozapine-resistant schizophrenia: a positive approach. *Br. J. Psychiatry*, 181 (2002), pp. 184–187.

Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI *et al.* A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66:63–72.

Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, Neri P, La Torre D, Spina E, Di Rosa AE, Meduri M. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 19 (2004), pp. 71–76.

Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr. Res.*, 93 (2007), pp. 109–116.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».